

## STUDIO PAPE: SWITCH A PASIREOTIDE IN ACROMEGALICI BEN CONTROLLATI

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La terapia medica dell'acromegalia è oggi basata sull'utilizzo di farmaci che inibiscono la secrezione di GH a livello centrale e/o di farmaci che ne bloccano l'azione a livello periferico:

- gli analoghi della somatostatina (SSA) di prima generazione, octreotide e lanreotide, agiscono quasi esclusivamente sui recettori della somatostatina (SSTR) di tipo 2;
- pasireotide è un SSA di seconda generazione, che si lega a diversi SSTR, con maggiore affinità per SSTR5 e poi a seguire SSTR2, 3 e 1, di cui è stata recentemente commercializzata la formulazione LAR (PAS-LAR);
- il pegvisomant (PEG) è un antagonista recettoriale del GH, efficace nel ridurre i livelli di IGF-1.

La sequenza terapeutica dell'acromegalia prevede, in alcuni protocolli, l'associazione di PEG agli SSA di prima generazione nei casi in cui questi non normalizzino i livelli di GH e IGF-1.

Efficacia e sicurezza della combinazione PAS-LAR + PEG non erano state valutate fino alla pubblicazione dello studio PAPE (1), monocentrico, **prospettivo**, di **24 settimane**, **in aperto**. Sono stati selezionati (tempo 0) **61 pazienti** controllati dall'associazione octreotide LAR 30 mg /Lanreotide autogel 120 mg + PEG, in cui è stata mantenuta la terapia con SSA mentre la dose di PEG è stata dimezzata. Dopo 12 settimane, sono stati valutati i livelli di IGF-1:

- se erano nel *range* di riferimento (< 1.2 ULN), i pazienti passavano a PAS-LAR 60 mg in monoterapia ogni 4 settimane (n = 15, 24.6%);
- se superavano 1.2 ULN, i pazienti passavano alla terapia combinata PAS-LAR 60 mg + PEG (n = 46, 75.4%). In questo gruppo la dose di PEG era inizialmente pari al 50% della dose al tempo 0 e poteva essere titolata in caso di riduzione dei livelli di IGF-1 sotto i limiti di riferimento per sesso ed età.

L'**end-point primario** dello studio era la percentuale di pazienti responsivi alla terapia (PAS-LAR 60 mg in monoterapia o PAS-LAR 60 mg + PEG) alla 24° settimana.

Al termine dello studio i livelli di IGF-1 sono risultati normali in 45/61 pazienti (73.8%): in 14/15 (93.3%) del gruppo in monoterapia con PAS-LAR 60 mg e in 31/46 (67.4%) del gruppo in terapia combinata. In quest'ultimo gruppo di pazienti è stata possibile un'ulteriore riduzione della dose di PEG, che è stato addirittura sospeso nel 67.8% dei pazienti. I pazienti ben controllati con basse dosi di PEG all'inizio dello studio erano quelli che più frequentemente normalizzavano l'IGF-1 dopo 24 settimane.

**L'efficacia di PAS-LAR nel normalizzare l'IGF-1 è in questo studio superiore a quanto riportato in precedenza** (2), probabilmente per la persistenza di un certo effetto dell'analogo di prima generazione anche dopo la sua sospensione.

**Sicurezza:** l'iperglicemia è stata l'evento avverso osservato più frequentemente (88.5% dei casi). I valori di glicemia a digiuno e HbA1C sono leggermente aumentati nelle prime 12 settimane dello studio, presumibilmente per il peggioramento del controllo di malattia; un aumento ben più marcato si è verificato dopo l'inizio della terapia con PAS-LAR. All'inizio dello studio solo 20 pazienti (32.8%) erano **diabetici**, numero più che **raddoppiato dopo 24 settimane** (68.9%). Dopo correzione per i valori di glicemia a digiuno ed età, il valore di partenza di HbA1C è risultato il più importante fattore predittivo per l'insorgenza di diabete.

Bisogna considerare, comunque, che la maggiore frequenza di iperglicemia associata con l'uso di PAS-LAR riportata in questo studio è verosimilmente dovuta all'inclusione di un maggior numero di pazienti già diabetici al tempo 0 e con controllo glico-metabolico peggiore (HbA1c < 9% vs HbA1c < 8%). L'aumento della frequenza del diabete osservata al termine dello studio è, infatti, in linea con quanto descritto nello studio PAOLA (3).

Anche una terapia anti-diabetica non ottimizzata può aver avuto il suo peso: nei Paesi Bassi, dove è stato realizzato lo studio, la rimborsabilità dei farmaci incretinici, i più efficaci nel minimizzare l'iperglicemia associata con l'uso di PAS nei volontari sani, è, infatti, limitata ai pazienti non adeguatamente controllati nonostante l'assunzione di metformina e sulfaniluree alle dosi massime tollerate e con BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.

In **conclusione**, PAS-LAR è un'opzione terapeutica utilizzabile negli acromegalici ben controllati dalla terapia con SSA di prima generazione + PEG per risparmiare la dose complessiva o la frequenza delle somministrazioni di quest'ultimo. Il passaggio a PAS-LAR può associarsi a maggior frequenza di iperglicemia.



### Bibliografia

1. Muhammad A, van der Lely AJ, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study). *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 586-95](#).
2. Colao A, Bronstein M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 791-9](#).
3. Gadelha MR, Bronstein MD, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2014, 2: 875-84](#).