

PASIREOTIDE LAR NELLA MALATTIA DI CUSHING

La malattia di Cushing (CD) è caratterizzata da ipercortisolismo sostenuto da un adenoma ipofisario ACTH-secrente. Gli obiettivi terapeutici consistono nel raggiungimento e mantenimento dell'eucortisolismo, ma anche nel trattamento e nella prevenzione delle comorbidità associate (diabete mellito, ipertensione arteriosa, osteoporosi).

Il pasireotide è un analogo della somatostatina di seconda generazione, con capacità di legare 4 dei 5 recettori della somatostatina (SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-5) e con affinità per SSTR-5 circa quaranta volte maggiore di quella dell'octreotide (1,2).

Il pasireotide sc (Signifor® 0.3 mg, 0.6 mg, 0.9 mg) è stato il primo farmaco approvato dalle agenzie regolatorie americana (FDA), europea (EMA) e nazionali (AIFA in Italia) in maniera specifica per il trattamento della CD recidivante dopo intervento chirurgico oppure nei casi in cui esso risultasse controindicato (2).

In Italia, nel 2017, la formulazione di pasireotide pamoato intramuscolo a lento rilascio somministrabile ogni 4 settimane (Signifor LAR® 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg), già in commercio per il trattamento dell'acromegalia, è stata approvata dall'AIFA per il trattamento della CD alle medesime indicazioni di quella giornaliera sottocute già in uso (3), tuttavia è necessario sottolineare che **pasireotide LAR non è al momento rimborsabile dal SSN per il trattamento della CD (3), al contrario di quanto avviene per la formulazione sc.**

Uno **studio registrativo internazionale multicentrico di fase III** tra dicembre 2011 e dicembre 2014 ha arruolato **150 pazienti affetti da CD**, con concentrazione di cortisolo libero urinario (CLU) medio, calcolato sulla base di tre raccolte delle urine 24 ore, tra 1.5 e 5 volte il limite superiore della norma (ULN). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pasireotide LAR 10 mg (74 pazienti) o 30 mg (76 pazienti) ogni 4 settimane per 12 mesi in base ai livelli di CLU. In base alla concentrazione di CLU, la dose veniva aumentata al 4° mese (da 10 a 30 mg oppure da 30 a 40 mg). Lo studio è stato portato a termine in 104 pazienti.

Criteri di esclusione: pregresso trattamento con pasireotide o mitotane fino a 6 mesi prima e trattamento radioterapico nei dieci anni precedenti.

End-point primario (raggiungimento di CLU \leq ULN al 7° mese, indipendentemente dall'eventuale incremento di dosaggio al 4° mese): raggiunto in 31/74 (41.9%) di coloro che avevano iniziato con 10 mg e in 31/76 (40.8%) di quelli che avevano iniziato con 30 mg.

End-point secondario (capacità di portare a *target* al 7° mese i pazienti senza necessità di incremento): raggiunto nel 28.4% del braccio 10 mg e nel 31.6% del braccio 30 mg.

L'analisi dei risultati **in relazione ai valori di CLU** all'arruolamento (< 2 ULN vs 2-5 ULN) ha evidenziato alcune differenze di risposta:

- **endpoint primario:** nel gruppo con valori di CLU < 2 ULN raggiunto nel 52% in entrambi i bracci; nel gruppo con valori di CLU 2-5 ULN all'arruolamento raggiunto nel 36.7% nel braccio con 10 mg e nel 35.3% nel braccio con 30 mg;
- **end-point secondario:** raggiunto nel 36.0% vs 24.5% del braccio 10 mg e nel 48.0% vs 23.5% del braccio 30 mg.

Gli **eventi avversi** più comunemente riscontrati sono stati (braccio 10 mg vs braccio 30 mg):

- alterazioni del metabolismo glucidico: 49% vs 47%;
- diabete mellito: 19% vs 24%;
- diarrea: 35% vs 43%;
- colelitiasi: 20% vs 45%;
- nausea: 20% vs 21%;
- eventi avversi maggiori: 11% vs 5%.

Due pazienti del gruppo trattato con 30 mg sono deceduti per complicanze trombo-emboliche o cardiache che, tuttavia, non sono state ritenute riconducibili all'uso del farmaco (4,5).



L'**estensione** dello studio ha coinvolto 81 pazienti (54%) e ha avuto una **durata di 24 mesi**, nel corso dei quali 42 pazienti hanno abbandonato lo studio. La capacità di pasireotide LAR di normalizzare il CLU è stata confermata in oltre la metà dei pazienti (53%), con un impatto significativo anche sui valori di cortisolo salivare notturno (6). Questo nuovo studio è una ulteriore conferma dell'efficacia del trattamento cronico con pasireotide LAR nella CD.

Non sono disponibili dati clinici sul passaggio dalla formulazione sc a quella im, né sulla sicurezza ed efficacia del farmaco nei pazienti < 18 anni. I dati nei pazienti ≥ 65 anni sono limitati ma non ci sono dimostrazioni che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose.

Bibliografia

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2807-31](#).
2. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev* [2015, 36: 385-486](#).
3. Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Signifor: [riassunto delle caratteristiche del prodotto](#).
4. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 17-26](#).
5. European Medicine Agency: CHMP assessment report on extension(s) of marketing authorisation and an extension of indication variation. Signifor. International non proprietary-name: pasireotide. Procedure No. [EMA/H/C/002052/X/0030/G](#).
6. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BM, et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a phase III extension study. *Clin Endocrinol* [2019, 91: 776-85](#).