



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-PASIREOTIDA/V1/27102016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pasireotida (Signifor®) en acromegalia

**Fecha de publicación: 27 de octubre de 2016<sup>†</sup>**

La acromegalia es una enfermedad rara resultado de una excesiva secreción de hormona del crecimiento (GH) que tiene como principal causa la existencia de un adenoma en la hipófisis anterior. La prevalencia en España es de unos 60 casos por millón, predominantemente en mujeres (61%). Se diagnostica durante la edad media (40-45 años), objetivándose un retraso entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico (1).

La sintomatología derivada del exceso de GH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) incluye estimulación del tejido óseo, piel y cartílago, responsable de las características faciales y físicas: crecimiento de manos y pies, prognatismo, rasgos faciales angulosos y en niños, en los que las epífisis en los huesos largos no se han fusionado, gigantismo. Crecimiento de partes blandas provocando una macroglosia (desembocando en apnea del sueño), agravamiento de la voz, parestias en manos y engrosamiento de la piel. Pueden desarrollarse también visceromegalias, en forma de bocio, hepatomegalia, esplenomegalia y afectación de pulmones, riñones así como manifestaciones cardiovasculares (hipertensión, cardiomiopatía, hipertrofia ventricular derecha). Las alteraciones metabólicas también están presentes (hipertrigliceridemia, resistencia a insulina, hipercalcemia). El riesgo de neoplasia de colon está aumentado así como la mortalidad por causas cardiovasculares (2).

El diagnóstico se establece mediante la determinación del IGF-1 sérico. Para una correcta interpretación de las concentraciones séricas es preciso disponer de los valores de referencia ajustados a la edad y el sexo. La determinación de la GH sérica después de la sobrecarga oral de glucosa es la prueba que confirma el diagnóstico de acromegalia y complementa la determinación de IGF-1. El valor de GH sérico <1 mcg/l prácticamente excluye el diagnóstico de acromegalia. Tras establecer el diagnóstico bioquímico de acromegalia se debe proceder al diagnóstico morfológico mediante resonancia magnética de la región hipotálamo-hipofisaria que permite detectar un tumor hipofisario en más del 95% de los casos (3).

Los objetivos del tratamiento son el control del crecimiento tumoral, la normalización de las concentraciones elevadas de IGF-1 y GH, control de los síntomas, mejora de la calidad de vida y control de las comorbilidades, así como la prevención de la mortalidad prematura (4).

El abordaje terapéutico incluye para la mayoría de los pacientes, y como primera línea de tratamiento, la cirugía. Las situaciones que no permitan la resección quirúrgica completa o exista riesgo quirúrgico elevado, recidiva tras cirugía o por elección del paciente, el abordaje es farmacológico. En estos casos se emplea como primera elección los análogos de somatostatina (AS) (octreótida y lanreótida), dejando como segunda elección a antagonistas de

receptores de GH (pegvisomant). En situaciones concretas pueden emplearse sólo, o asociado a otros tratamientos, los agonistas dopaminérgicos (cabergolina). La radioterapia se reserva como tercera línea de tratamiento en pacientes no controlados con cirugía y en aquellos no respondedores al tratamiento farmacológico, aunque en algunos casos pueda utilizarse como segunda línea (4, 5).

## PASIREOTIDA (SIGNIFOR®) (6)

Pasireotida está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con acromegalia en los que la cirugía no es una opción o no ha sido curativa y que no están adecuadamente controlados con el tratamiento con otro AS.

Pasireotida (Signifor®) está disponible en viales de polvo para suspensión inyectable de 20 mg, 40 mg y 60 mg, requiriendo reconstitución previa a su utilización.

La dosis inicial recomendada es de 40 mg vía intramuscular cada 4 semanas, pudiendo aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg cada 4 semanas, en pacientes no adecuadamente controlados después de 3 meses de tratamiento con la dosis de 40 mg.

### Farmacología

Pasireotida es un ciclohexapéptido inyectable (también conocida como factor inhibidor de la liberación de somatotropina, SRIF). Al igual que otros AS, pasireotida ejerce su acción mediante la unión a los receptores de somatostatina (hsst1, 2, 3, 4 y 5), que se expresan en diferentes tejidos. Los distintos AS se unen a dichos receptores con diferente potencia. Pasireotida se une con alta afinidad a cuatro de los cinco receptores hsst.

### Eficacia (7)

La eficacia ha sido evaluada en dos EC pivotales fase III, multicéntricos, aleatorizados y ciegos, en los que se evaluó pasireotida en el tratamiento de acromegalia, en las siguientes situaciones:

#### Pacientes naïve para el tratamiento farmacológico (C2305)

Los pacientes incluidos en el estudio debían estar diagnosticados de acromegalia activa y podían haber recibido tratamiento quirúrgico pero no farmacológico. La mayoría de los pacientes incluidos tenían menos de 65 años (95,5%), la mitad eran hombres y el 60% de raza caucásica. El 42% de los pacientes había recibido cirugía.

Se incluyeron un total de 358 pacientes, aleatorizados a recibir pasireotida LAR 40 mg/4 semanas intramuscular (n=176) u octreótida LAR 20 mg/4 semanas intramuscular (n=182), durante 12 meses (fase core). Los ajustes de dosis permitieron dosis máximas de 60 mg/4 semanas para pasireotida y 30 mg/4 semanas para octreótida. Transcurrido este período comenzó la fase de extensión (mes 13 al 26), en el que se permitió, en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento en cada uno de los brazos, continuar el estudio utilizando el otro AS o bien continuar recibiendo el mismo, en caso de responder al tratamiento.

Se trató de un análisis por LOCF (Last Observation Carried Forward). En pacientes con ausencia de datos para la variable principal en el mes 12 se cogió el último valor disponible entre los meses 6 y 12 (incluyendo el mes 6).

El objetivo primario fue comparar el porcentaje de pacientes respondedores, definidos como aquellos con reducción del nivel medio de GH <2,5 mcg/l y normalización del IGF-1 (ajustado por edad y sexo), en el mes 12 de tratamiento. El estudio fue diseñado para demostrar la superioridad de pasireotida LAR vs. octreótida.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de enero de 2016

Los objetivos secundarios fueron comparar el porcentaje de pacientes con reducción del nivel de GH <2,5 mcg/l, el porcentaje de pacientes con normalización de IGF-1 (ajustado por edad y sexo), reducción del tamaño del tumor, en el mes 12 de tratamiento, cambio en los síntomas de la acromegalia y en la calidad de vida (cuestionario AcroQoL).

Los resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de eficacia C2305. Se muestran resultados totales y por subgrupos (pacientes con y sin intervención quirúrgica previa al tratamiento)**

	Pasireotida LAR 40 mg/4 semanas (n=176)	Ocreotída LAR 20 mg/4 semanas (n=182)
<b>Objetivo primario (mes 12)</b>		
% pacientes GH <2,5 mcg/l + normalización IGF-1 <sup>(1)</sup>	55/176 (31,3%)	35/182 (19,2%)
OR (FAS) <sup>(2)</sup>	1,942 (1,190-3,168) IC95% p=0,007	
• <b>Post-cirugía</b> <sup>(3)</sup>	28/71 (39,4%)	17/78 (21,8%)
OR (FAS)	2,337 (1,140-4,790) IC95%	
• <b>De novo</b> <sup>(4)</sup>	27/105 (25,7)	18/104 (17,3%)
OR (FAS)	1,654 (0,846-3,234) IC95%	
<b>Objetivos secundarios (mes 12)</b>		
% pacientes GH <2,5 mcg/l	85/176 (48,3%)	94/182 (51,6%)
OR (FAS)	0,877 (0,579-1,328) IC95% p=0,838	
% pacientes normalización IGF-1 <sup>(1)</sup>	68/176 (38,6%)	43/182 (23,6%)
OR (FAS)	2,087 (1,316-3,308) p=0,002	
Cambios en volumen tumor (mm <sup>3</sup> )	-987,1	-801,2
Diferencia entre tratamientos	-185,9 p=0,838	

<sup>(1)</sup>Ajustado según edad y sexo, <sup>(2)</sup>OR: Odds Ratio. FAS: full analysis set, <sup>(3)</sup>Naïve para el tratamiento médico, <sup>(4)</sup>Naïve para cualquier tratamiento

En el mes 12 de tratamiento, 38 y 81 pacientes en el grupo pasireotida y ocreotída, respectivamente, cruzaron al otro grupo de tratamiento, por considerarse no respondedores. De éstos el 17,3% (14/81) en el grupo pasireotida alcanzaron objetivos GH<2,5 mcg/l y normalización de IGF-1, frente a ninguno en el grupo ocreotída, en el mes 24 de tratamiento.

En la fase de extensión (mes 13 al 25) y tras la aprobación de una enmienda al protocolo, se permitió que los pacientes que no habían respondido al tratamiento asignado, recibieran el otro tratamiento disponible (ocreotída o pasireotida). Hubo 29 pacientes de cada grupo que no se incluyeron en la fase de extensión ya que en el momento de la aprobación de la enmienda, ya habían concluido el mes 12 de tratamiento, por lo que no tuvieron la opción de cruzar al otro tratamiento disponible. La proporción de pacientes que en el mes 25 alcanzó <2,5 mcg/l y normalización de IGF-1 para los grupos pasireotida y ocreotída fue de 24,5% (36/147) y 13,7% (21/153) [OR 2,058 (1,135-3,730)], respectivamente.

La disminución media del tamaño del tumor fue similar en los pacientes que recibieron pasireotida LAR (39,7%) y ocreotída LAR (38%) en el mes 12 de tratamiento. En el mes 25 el porcentaje de descenso en comparación con el tamaño basal fue de 51,8% en el grupo de pasireotida LAR y de 55% en el de ocreotída LAR. Asimismo la proporción de pacientes con una disminución del tamaño tumoral de al menos un 20% fue 74,7% y 71,6% en el grupo de pasireotida LAR y ocreotída LAR respectivamente.

Los síntomas de la acromegalia y la calidad de vida (cuestionario AcroQoL) mejoraron en ambos brazos sin encontrarse diferencias significativas.

Los resultados de eficacia del estudio C2305 fueron recalculados según una actualización de los criterios de respuesta al tratamiento, en los que se considera un control bioquímico adecuado cuando se alcanza un nivel de GH<1 mcg/l (8). La proporción de pacientes que en el mes 12 alcanzó <1 mcg/l y normalización de IGF-1 para los grupos pasireotida y ocreotída fue de 16,5% (29/176) y 9,9% (18/182), siendo esta diferencia no significativa (OR [95% CI 1.809 (0.964, 3.392)] (p = 0.063)).

Pacientes no adecuadamente controlados con análogos de somatostatina (C2402)

Se incluyeron un total de 198 pacientes diagnosticados de acromegalia por adenoma e inadecuadamente controlados (GH en perfil de 5 puntos/2 horas >2,5 mcg/l e IGF-1 con valores 1.3 veces superiores al límite normalidad) tratados con dosis máximas de ocreotída LAR (30 mg) y lanreotída LAR (120 mg) durante los 6 meses previos y que además podían haberse sometido a cirugía.

Fueron aleatorizados, a recibir vía intramuscular pasireotida LAR 40 mg/4 semanas (n=65) doble ciego, pasireotida LAR 60 mg/4 semanas (n=65) o comparador activo abierto (ocreotída LAR 30 mg/4 semanas o lanreotída LAR 120 mg/4 semanas) (n=68, de los cuales 51 recibieron ocreotída y 17 lanreotída), durante 24 semanas (fase core). La aleatorización fue estratificada de acuerdo al tratamiento previo recibido (ocreotída/lanreotída) y el nivel basal de GH (2,5-10 mcg/l y >10 mcg/l).

Transcurrido este período comenzó la fase abierta de extensión (semana 24 a la 28), en la que se permitió que aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento en el grupo comparador activo, continuaran el estudio utilizando pasireotida LAR 40 mg/4 semanas, pudiendo aumentar a 60 mg si no se alcanzaba respuesta tras 3 meses. Los pacientes que finalizaron la fase core y no alcanzaron respuesta al tratamiento en cualquiera de los grupos pasireotida, se les ofreció continuar la fase de extensión con 60 mg/4 semanas de pasireotida.

El objetivo primario fue comparar el porcentaje de pacientes con reducción del nivel de GH <2,5 mcg/l y normalización del IGF-1 (ajustado por edad y sexo), en la semana 24 de tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Los objetivos secundarios fueron comparar el porcentaje de pacientes que alcanzó normalización de IGF-1 (ajustado por edad y sexo) en la semana 24 de tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla 2.

El análisis estratificado en función de los niveles basales de GH (≤10 mcg/l y >10 mcg/l) mostraron resultados consistentes con el objetivo primario, alcanzándose control bioquímico en la semana 24 de tratamiento, en el grupo de pacientes con GH basal ≤10 mcg/l. En el caso de los pacientes con GH basal >10 mcg/l, los resultados no se consideraron concluyentes por el número reducido de pacientes. Del mismo modo, el análisis estratificado de acuerdo al tratamiento previo recibido (ocreotída o lanreotída) tampoco fue concluyente debido al bajo número de pacientes en tratamiento con lanreotída.

En la fase de extensión (semana 24 a la 28), 29 pacientes (17%) no alcanzaron la semana 28 en el momento de la evaluación: 8, 9 y 12 pacientes en pasireotida LAR 40 mg, pasireotida LAR 60 mg y control activo que cambiaron a pasireotida LAR. En la semana 28 de tratamiento el 22,5% (9 pacientes) en pasireotida LAR 40 mg, 41,7% (15 pacientes) en pasireotida LAR 60 mg y 21,3% (10 pacientes) en el grupo control activo que cambiaron a pasireotida, alcanzaron control bioquímico (GH<2,5 mcg/l y normalización IGF-1).

Los resultados de eficacia en los pacientes no adecuadamente controlados con AS (estudio C2402) fueron recalculados según una actualización de los criterios de respuesta al tratamiento, en los

que se considera un control bioquímico adecuado cuando se alcanza un nivel de GH <1 mcg/l, basados en la utilización de técnicas analíticas más sensibles y específicas (8). Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa para la dosis de pasireotida LAR 60 mg vs el comparador activo (OR [IC95% (2,06-infinito)], pero no para la dosis de pasireotida LAR 40 mg (OR [IC95% (0,95-infinito)]).

En cuanto a la disminución o estabilización del tamaño tumoral fue alcanzado por el 70-80% y 50% de los pacientes en el grupo de pasireotida LAR y octreótida LAR, respectivamente. El resto de pacientes sufrieron un aumento del tamaño tumoral. Una disminución del tamaño tumoral superior al 25% fue observada en un 28,6%, 18,9% y 2,8% de los pacientes que recibieron pasireotida LAR 40 mg, 60 mg u octreótida LAR, respectivamente.

**Tabla 2: Resultados de eficacia C2402**

Resultados de eficacia C2402	Pasireótido 40 mg/4 semanas (n=65)	Pasireótido 60 mg/4 semanas (n=65)	Control activo (n=68)
<b>Objetivo primario (semana 24)</b>			
% pacientes GH <2,5 mcg/l + normalización IGF-1 <sup>(1)</sup>	10 (15,4%)	13 (20%)	0
OR (FAS) <sup>(2)</sup>	16,63 (3,32-infinito) p=0,0006	23,03 (4,72-infinito) p<0,0001	
<b>Objetivos secundarios (semana 24)</b>			
% pacientes normalización IGF-1 <sup>(1)</sup>	16 (24,6%)	17 (26,2%)	0
OR (FAS) <sup>(2)</sup>	30,12 (6,28-infinito) p<0,0001	32,66 (6,84-infinito) p<0,0001	
% pacientes GH <2,5 mcg/ml	23 (35,4%)	28 (43,1%)	9/68 (13,2%)
OR (FAS) <sup>(2)</sup>	3,62 (1,42-9,94) p=0,0024	5,05 (2,01-13,77) p=0,0001	
% pacientes reducción >25% en tamaño del tumor	12 (18,5%)	7 (10,8%)	1/68 (1,5%)
OR (FAS) <sup>(2)</sup>	15,33 (2,14-675,9) p=0,0007	8,20 (1,01-379,7) p=0,0245	

<sup>(1)</sup>Ajustado según edad y sexo, <sup>(2)</sup>OR: Odds Ratio. FAS: full analysis set

## Seguridad (6,7)

La evaluación de la seguridad se basa fundamentalmente en los resultados aportados por los dos ensayos clínicos pivotaes. En el llevado a cabo en pacientes naïve (EC2305), la duración de la exposición fue algo superior en el grupo que recibió pasireotida (527,2 días) que en el que recibió octreótida (414,6 días). Fue debido a que alcanzado el mes 12 de tratamiento una mayor proporción de pacientes cruzó al brazo pasireotida; antes de la incorporación de la enmienda 4 al protocolo, los pacientes no respondedores con octreótida no podían cambiar de tratamiento; tras la incorporación de la enmienda 4, no hubo seguimiento más allá del mes 26 de los pacientes que recibieron octreótida en la fase de extensión. En el estudio llevado a cabo en pacientes no adecuadamente controlados con AS, la duración de la exposición fue comparable en todos los grupos de tratamiento.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento, reportados en >5% de los pacientes fueron para pasireotida vs. control activo: diarrea (24% vs. 27%), coledocistitis (22,7% vs. 28,2%), hiperglucemia (28,9% vs. 7,4%), diabetes mellitus (20,1% vs. 4,6%), dolor abdominal (8,3% vs. 11,6%), alopecia (9,1% vs. 9,5%),

náuseas (6% vs. 9,9%), distensión abdominal (4,7% vs. 7%), aumento creatinina-fosfoquinasa sérica (5,7% vs. 7,4%), mareo (5,2% vs. 4,6%), respectivamente.

Los efectos adversos graves en pacientes naïve fueron más frecuentes en el grupo de pasireotida (19,7%) que en el grupo de octreótida (15%). Los más frecuentes fueron biliares y relacionados con el metabolismo de la glucosa. Los efectos adversos graves en pacientes no adecuadamente controlados con AS ocurrieron en 9,5%, 3,2% y 4,5% de los pacientes tratados con pasireotida 40 mg, 60 mg y control activo, respectivamente.

A lo largo del desarrollo del EC2305 hubo 4 muertes, ninguna relacionada con los tratamientos.

Reacciones adversas seleccionadas:

### Alteraciones del metabolismo de la glucosa

En pacientes naïve se notificaron más casos de hiperglucemia grado 3 y 4 en el grupo que recibió pasireotida (9,7% y 0,6%) vs. los que recibieron octreótida (1,6% y 0%), respectivamente. Hubo dos casos de hiperglucemia que requirieron hospitalización (cetoacidosis diabética y coma hiperglucémico diabético), tras un aumento de dosis de pasireotida a 60 mg.

En pacientes no adecuadamente controlados con AS las frecuencias de hiperglucemia grado 3 comunicadas fueron para pasireotida 40 mg, 60 mg y control activo 14,3%, 17,7% y 0%, respectivamente.

Las elevaciones de glucosa observadas con pasireotida fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

### Alteraciones gastrointestinales

Se consideran efecto adverso de clase de AS. Las náuseas y diarrea fueron 3 veces más frecuentes en los primeros 3 meses de tratamiento con pasireotida, que en los siguientes meses de tratamiento. Además fueron más frecuentes en pacientes naïve que en los no controlados adecuadamente con análogos de somatostatina, probablemente debido a que con el tiempo estos efectos adversos se toleran.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Se consideraron de gravedad 1 y 2 (dolor y molestias en el lugar de inyección) y fueron comparables entre los pacientes que recibieron pasireotida y octreótida vía intramuscular. La incidencia fue superior en los tres primeros meses de tratamiento, y menos frecuentes en pacientes no controlados adecuadamente con AS que en pacientes naïve.

### Prolongación del intervalo QT

En el estudio C2305 el 9% y 7,2% de los pacientes con pasireotida y octreótida, respectivamente, presentaron prolongación del intervalo QT. Tras el cruce en los tratamientos la incidencia fue del 4,9% para pasireotida y 0% para octreótida. La mayoría fue grado 1-2, llevando a interrumpir el tratamiento con octreótida en un paciente con evento grado 3. En el estudio C2402, no se comunicó ningún evento.

No se mostraron incidencias en el aumento del intervalo QT en tratamientos superiores a 1 año en ninguno de los estudios.

### Enzimas hepáticas

El 10% y <6,2% de los pacientes naïve y no controlados con análogos de somatostatina, respectivamente, sufrieron aumentos de AST y/o ALT, siendo las incidencias comparables entre pasireotida y control activo. Para la mayoría de los pacientes se consideraron de grado 1-2, resolviéndose sin intervención. Dos pacientes cesaron el tratamiento (ambos en el estudio C2305) por aumento de transaminasas, resolviéndose tras la interrupción de pasireotida.

### Enzimas pancreáticas

La pancreatitis es un efecto adverso potencial relacionada con el uso de AS. La incidencia fue mayor en pacientes naïve (16,9% y 17,8% para pasireotida y octreótida, respectivamente) que para pacientes no adecuadamente controlados con AS (<4%).

La elevación de los valores de lipasa se observó en los pacientes que recibieron pasireotida y control activo. En el estudio C2305 se observaron aumentos de lipasa (grados 1-2) en el 25% de los pacientes, en ambos grupos. En el estudio C2402 las elevaciones en los valores de lipasa fueron raras.

Poblaciones especiales:

### Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y con insuficiencia renal, no existiendo evidencia de necesidad de ajuste de dosis.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), no se requiere ajuste de dosis. La dosis inicial y máxima recomendada en pacientes con insuficiencia moderada (Child Pugh B) es de 20 mg y 40 mg cada 4 semanas, respectivamente. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

### Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis, si bien los datos son limitados y actualmente está en marcha un estudio específico para estudiar a esta población.

## DISCUSIÓN

La eficacia de pasireotida se basa en dos estudios pivotaes en los que se investigaron dos poblaciones claramente diferenciadas. En el estudio C2305 se evaluaron pacientes naïve al tratamiento farmacológico, que pudieron haberse sometido a cirugía, mientras que en el estudio C2402 se incluyeron pacientes que habían sido tratados con AS, pero no adecuadamente controlados con éstos.

En el primer estudio el 42% de los pacientes había recibido cirugía. El estudio cumplió la variable primaria de eficacia mostrando que el porcentaje de pacientes respondedores fue estadísticamente superior en el grupo que recibió pasireotida (31%) comparado con el grupo que recibió octreótida (19%) [OR 1,94 (IC 95% 1,19-3,17)  $p=0,007$ ]. Las diferencias fueron más marcadas, exclusivamente, debido al descenso de IGF-1 comparando ambos grupos de tratamiento (39% vs. 24%) sobre todo en aquellos pacientes que habían sido sometidos a cirugía previamente. Asimismo en la fase de cruzamiento hubo un mayor porcentaje de respondedores en el grupo que cambió a pasireotida (17,3%) frente a un 0% en el grupo que cambió a octreótida, tras 12 meses de tratamiento.

En el segundo estudio, en pacientes que no habían sido controlados con otros AS, se consiguió demostrar la superioridad de pasireotida LAR comparado con el grupo de control activo, consiguiendo un control bioquímico en la semana 24 en un 15,4% y un 20% en el grupo de pasireotida 40 mg y 60 mg respectivamente vs. 0% en el brazo de control activo [OR 16,63 (IC95% 3,32-infinito)] para dosis 40 mg  $p=0,0006$  y [OR 23,03 (IC95% 4,72-infinito)] para dosis 60 mg  $p<0,0001$ .

Cabe destacar en ambos estudios que la dosis utilizada de octreótida LAR no fue la máxima permitida, ya que es posible aumentar la dosis hasta 40 mg/4 semanas en aquellos que, tras 3 meses de tratamiento con 30 mg/4 semanas, no estén adecuadamente controlados (9). Esto podría explicar los peores resultados de

octreótida en el ensayo en pacientes naïve. Otros estudios disponibles demostraron que el tratamiento con octreótida o con lanreótida consiguieron una reducción de GH e IGF-1 en el 50-70% de los pacientes, con normalización de IGF-1 en el 30% de los pacientes en los que la cirugía ha fracasado (4).

Los resultados de eficacia en el estudio C2402, pacientes no adecuadamente controlados con AS, mostraron una diferencia estadísticamente significativa para la dosis de pasireotida LAR 60 mg vs. comparador activo, pero no para la dosis de pasireotida LAR 40 mg con los criterios actualizados de respuesta al tratamiento (GH<1 mcg/l) (8).

Este estudio presenta similares limitaciones en relación a las dosis máximas permitidas para el grupo control. Además los resultados obtenidos en este estudio no permiten tener datos a largo plazo (>12 meses), si bien es cierto que el efecto se mantiene hasta los 12 meses de duración del mismo.

Tanto el tiempo de tratamiento como las dosis utilizadas de AS pueden ser determinantes en la reducción del tamaño tumoral. Se considera resistencia al tratamiento con AS cuando la reducción en el tamaño tumoral <20% (4).

La reducción en el tamaño tumoral se considera relevante sobre todo en aquellos pacientes en los que no se puede llevar a cabo una cirugía. La disminución del tamaño del tumor fue similar en los pacientes naïve (estudio C2305) que recibieron pasireotida LAR u octreótida LAR. En el estudio C2402 que incluía pacientes tratados previamente, el porcentaje de pacientes con estabilización o disminución del tamaño tumoral fue superior en el grupo que recibió pasireotida en comparación con el grupo de control activo. Pero se describió un aumento del tamaño tumoral para algunos pacientes en todos los grupos de tratamiento (20-30% en pasireotida y 50% en octreótida) (7). Por tanto la monitorización del tamaño del tumor sigue estando recomendada en el seguimiento de la acromegalia a largo plazo (4,7).

La reducción del tamaño del tumor descrita en la literatura para los AS (octreótida y lanreótida) es de un 75% en pacientes naïve, siendo este dato superior al alcanzado en el estudio C2402. Esta disminución está condicionada por diversos factores como los niveles de GH al inicio del tratamiento. En otros estudios se describe una disminución del tamaño tumoral menor (10).

Pasireotida presenta un perfil de seguridad en línea con el resto de AS incluyendo alteraciones gastrointestinales, aumento de las enzimas hepáticas y prolongación del intervalo QT, sin existir diferencias entre los pacientes naïve y los no respondedores a otros AS. Sin embargo existe una clara diferencia en cuanto a aparición de hiperglucemia en el caso de pasireotida. Los casos descritos de hiperglucemia fueron más frecuentes y más graves en el grupo de pasireotida (64%) que en el grupo que recibió octreótida (25%). También hubo una mayor proporción de pacientes que iniciaron tratamiento con antidiabéticos durante el estudio en el grupo de pasireotida (36%) en comparación con el grupo que recibió octreótida (4,4%). Teniendo en cuenta estos resultados no se puede excluir el mayor riesgo de complicaciones agudas graves como cetoacidosis y coma hiperglucémico así como complicaciones vasculares a largo plazo asociadas a la diabetes en los pacientes que reciben pasireotida. Esto fue decisivo a la hora de definir la indicación para pasireotida, excluyendo a los pacientes naïve de ésta. Se considera un riesgo no asumible por la existencia de otros AS con una eficacia demostrada y un perfil de seguridad en este sentido, más aceptable (7).

Pegvisomant es un antagonista de receptores de GH, aprobado para el tratamiento de la acromegalia en pacientes adultos que no hayan respondido al tratamiento quirúrgico y en los que no exista un control bioquímico de la enfermedad tras tratamiento con AS (11).

La eficacia de pegvisomant ha sido demostrada en un ensayo clínico pivotal, aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración que incluyó 112 pacientes con acromegalia. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pegvisomant 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día o placebo. En la semana 12 de tratamiento el 10%, 38%, 75% y 82% de los pacientes normalizó las concentraciones plasmáticas de IGF-1, para placebo vs. pegvisomant a dosis de 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día, respectivamente. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas. No hubo disminución del tamaño tumoral en comparación con placebo. El aumento en los niveles de GH, derivado del propio mecanismo de acción de pegvisomant, fue pequeño y no progresivo y no se relacionó con aumento en el tamaño del tumor (12).

Datos aportados por el estudio observacional ACROSTUDY mostraron un aumento del tamaño tumoral en algunos pacientes (22/792), si bien el número es limitado para poder emitir conclusiones robustas (13). Por esto se recomienda hacer un seguimiento del tamaño tumoral durante el tratamiento con pegvisomant (11).

En el *German Pegvisomant Observational Study (GPOS)*, con 229 pacientes tratados con pegvisomant que habían sido tratados previamente con cirugía (90,4%), radioterapia (43,2%) y tratamiento farmacológico (94,3%), se logró una normalización de IGF-1 del 70,9% a los 12 meses y del 76,3% a los 24 meses. Esta menor eficacia en los estudios observacionales con respecto al ensayo clínico pivotal realizado con pegvisomant descrito previamente, probablemente es debida a que las dosis no fueron convenientemente ajustadas, y a que el tratamiento con pegvisomant se utilizó en casos de resistencia a otros tratamientos (4).

En el *GPOS* se comunicaron algunos casos de crecimiento tumoral (3,2%), aunque puede relacionarse también con la historia natural del tumor o por un efecto rebote tras la retirada de los AS (4).

En cuanto a la seguridad de pegvisomant se ha descrito un aumento de las enzimas hepáticas, lo que requiere una monitorización de éstas durante el tratamiento y lipohipertrofia en la zona de inyección.

Teniendo en cuenta el manejo de la acromegalia, la primera opción de tratamiento farmacológico para los pacientes naïve o en los que la cirugía ha fallado o no es una opción, sería un AS diferente a pasireotida ya que éste no tiene la indicación en pacientes naïve por el riesgo de hiperglucemia y desarrollo de diabetes. Algunas guías contemplan la posibilidad de usar cabergolina en monoterapia o asociada a octreótida o lanreótida.

Los resultados mostrados en el ensayo pivotal de pegvisomant difieren de los obtenidos en el ensayo C2402 con pasireotida LAR (82% pegvisomant 20 mg/día vs. 20% pasireotida LAR 60 mg/4 semanas). Hay que tener en cuenta que no es posible hacer comparaciones indirectas entre ambos estudios por tratarse de poblaciones no comparables (parte de los pacientes incluidos en el ensayo de pegvisomant no habían recibido previamente tratamiento con AS) y por las variables de eficacia utilizadas en el tratamiento con pegvisomant (antagonista de receptores de GH, que no impide liberación de GH, por lo que la eficacia se evalúa midiendo niveles de IGF-1).

En el caso de pacientes sin respuesta a octreótida o lanreótida utilizados a dosis máximas la siguiente opción de tratamiento sería pegvisomant o pasireotida en monoterapia sin existir actualmente una evidencia clara en relación a la de eficacia de uno frente a otro. Está contemplado el uso de la combinación de octreótida o lanreótida asociados a pegvisomant (4).

A diferencia de pasireotida, diversos estudios demuestran que pegvisomant mejora la homeostasis de la glucosa, por lo que podría ser una opción preferente frente a pasireotida en pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa (4).

## CONCLUSIÓN

Pasireotida puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos con acromegalia en los que la cirugía no es una opción o no ha sido curativa y que además no están adecuadamente controlados con el tratamiento con otro AS.

La elección frente a pegvisomant se debe realizar en base a las diferencias en el perfil de seguridad para ambos fármacos y a las preferencias relacionadas con la vía y pauta de administración.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre pasireotida y pegvisomant se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Sesmi G. Epidemiología de la acromegalia en España. *Endocrinología y Nutrición*, 2013. 60(8); 470-474.
2. Melmed S. Causes and clinical manifestations of acromegaly. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly?source=search\\_result&search=Melmed+S.+Causes+and+clinical+manifestations+of+acromegaly&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/causes-and-clinical-manifestations-of-acromegaly?source=search_result&search=Melmed+S.+Causes+and+clinical+manifestations+of+acromegaly&selectedTitle=1%7E150). (Consultado 16/noviembre/2015).
3. Villabona C, Soler J. Acromegalia. Diagnóstico bioquímico y morfológico: criterios y algoritmo diagnóstico. *Endocrinología y Nutrición*, 2005;52(supl 3): 23-7.
4. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinología y Nutrición*, 2013;60:457. e1-457. e15.
5. Melmed S. Treatment of acromegaly. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acromegaly?source=preview&search=%2Fcontents%2Fsearch&anchor=H33#H1>. (Consultado 16/noviembre/2015).
6. Ficha técnica Signifor®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002052/WC500128056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf). (Consultado 16/noviembre/2015).
7. EPAR Signifor®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002052/WC500128058.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002052/WC500128058.pdf). (Consultado 16/noviembre/2015).
8. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. 95(7):3141-3148.
9. Ficha técnica Sandostatin®. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62141/FT\\_62141.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62141/FT_62141.pdf). (consultado 27/noviembre/2015).
10. Melmed S, Bonert V, Fleseriu M et al. *Endocr Pract*. 2014;20 Suppl 1:7-17.
11. Ficha técnica Somavert®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000409/WC500054629.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000409/WC500054629.pdf). (Consultado 27/noviembre/2015).
12. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000. 20;342(16):1171-7.
13. Trainer P. Acrostudy: the first 5 years. *Eur J Endocrinol*. 2009. 161(S19-S24).



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **María Martín de Santa-Olalla y Llanes.**

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Endocrinología, metabolismo y Nutrición

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Este informe de posicionamiento terapéutico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Afectados por Acromegalia y la Federación Española de Enfermedades Raras, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.