

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PEGVISOMANT ATC H01AX01 (SOMAVERT®)**

**Presentata da** Prof Stefano Mariotti – U.O.C. di Endocrinologia e Diabetologia AOU Cagliari

**In data** agosto 2010

**Per le seguenti motivazioni:**

*Trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un' appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata. Il numero dei pazienti da trattare è molto limitato (6/anno).*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'acromegalia è una malattia cronica e invalidante caratterizzata da ipersecrezione dell'ormone della crescita (GH), dovuta quasi sempre a un adenoma benigno dell'ipofisi. E' una patologia rara con una prevalenza di 60 casi per milione e un'incidenza di 3-4 per milione per anno. La diagnosi è confermata da elevati livelli di GH circolante e di fattore di crescita insulino-simile (IGF-I). Colpisce prevalentemente adulti di mezza età ed è associata ad un incremento di morbidità e mortalità (incremento del rischio di morte del 32%). Le cause più comuni di morte sono legate a complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari e respiratorie; circa il 46% dei pazienti acromegalici presenta colonie di polipi al colon spesso di origine precancerosa.

Tra le patologie associate all'acromegalia troviamo il diabete, l'ipertensione, iperlipidemia e apnea notturna; si manifestano anche protrusione frontale, aumento delle dimensioni di mani e piedi, ingrandimento della mandibola con prognatismo. Nei bambini e negli adolescenti, se l'ipersecrezione di GH inizia prima della saldatura delle epifisi delle ossa lunghe, si assiste allo sviluppo del gigantismo ipofisario.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

L'obiettivo del trattamento è quello di ridurre la compressione causata dal tumore e di riportare i valori di GH e IGF-I circolante ai valori normali.

Il trattamento di prima linea dell'acromegalia è costituito dalla rimozione del tumore per via transfenoidale, che ha un esito migliore in caso di microadenoma (80-90%) rispetto a i macroadenomi (meno del 50%), che però rappresentano più del 70% dei tumori GH-secrenti.

La terapia farmacologica è riservata a quei pazienti in cui l'intervento chirurgico è controindicato o nei quali non ha dato i risultati desiderati o nel tempo intercorrente tra la radioterapia e il raggiungimento degli effetti massimi della stessa.

Il trattamento farmacologico di prima scelta è costituito dagli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione: il trattamento con questi farmaci permette il controllo dei livelli di GH in circa il 60-70% dei pazienti e

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

determina una riduzione della massa tumorale nel 30-50% dei pazienti, in particolare quando usati come terapia di prima linea.

Gli analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide) si legano ai recettori per la somatostatina presenti nel tumore e determinano l'inibizione della secrezione di GH e la diminuzione dei livelli sierici di IGF-1 (i livelli di IGF-1 circolante sono correlati alla concentrazione di GH). Sembra che l'octreotide a lunga durata di azione (LAR) e il lanreotide a rilascio prolungato (SR) siano ugualmente efficaci.

Gli agonisti dopaminergici sono stati largamente usati in passato ma sono meno efficaci degli analoghi della somatostatina; presentano il vantaggio della somministrazione orale e possono essere utili in particolari gruppi di pazienti. Tra gli agonisti dopaminergici la cabergolina è più efficace e meno tossica della bromocriptina.

La radioterapia è raramente utilizzata a causa degli effetti collaterali (ipopituitarismo nell'80% dei pazienti); è indicata dopo fallimento della chirurgia e della terapia farmacologica e determina il controllo della secrezione ormonale e della crescita del tumore in circa il 40% e 100% dei casi, rispettivamente.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Indicazioni**

Trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un' appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata.

Il Pegvisomant è classificato in fascia H, è un farmaco orfano.

#### **Somministrazione**

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un Medico con esperienza nel trattamento dell'acromegalia.

Per i differenti regimi posologici sono disponibili i seguenti dosaggi: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg e SOMAVERT 20 mg.

Una dose iniziale di 80 mg di pegvisomant deve essere somministrata per via sottocutanea sotto controllo medico. Successivamente devono essere somministrati una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea SOMAVERT 10 mg, ricostituito in 1 ml di solvente. La dose massima non deve superare i 30 mg/giorno.

Il sito di iniezione deve essere cambiato giornalmente per prevenire la formazione di lipoipertrofia.

Aggiustamenti posologici devono essere basati sui livelli sierici di IGF-I.

Le concentrazioni sieriche di IGF-I sierico devono essere misurate ogni quattro - sei settimane e la dose deve essere adeguata con incrementi di 5 mg/giorno per mantenere la concentrazione sierica di IGF-I nei limiti di normalità per l'età e per mantenere una ottimale risposta terapeutica.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Pegvisomant è un analogo dell'ormone della crescita umano geneticamente modificato per essere un antagonista del recettore dell'ormone della crescita.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Pegvisomant si lega ai recettori dell'ormone della crescita sulle superfici cellulari dove blocca il legame con l'ormone della crescita e quindi interferisce con la trasduzione del segnale intracellulare dell'ormone della crescita. Pegvisomant è altamente selettivo per il recettore del GH e non reagisce in modo crociato con altri recettori citochinici, inclusa la prolattina. L'inibizione dell'azione dell'ormone della crescita con pegvisomant porta ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di IGF-I (insulin-like growth factor-I), come anche di altre proteine plasmatiche responsive all'ormone della crescita quali IGF-I "free", ALS (subunità acido labile di IGF-I) e IGFBP-3 (insulin like growth factor binding protein 3).

Gli studi presentati per la registrazione sono due: uno studio di fase II e uno di fase III.

Lo studio di fase III, in doppio cieco randomizzato vs placebo, ha studiato tre dosaggi di pegvisomant (10, 15 o 20 mg) somministrati una volta al dì sc per 12 settimane. Lo studio ha arruolato 112 pazienti con acromegalia di cui 93 erano stati sottoposti a resezione chirurgica; di questi 57 erano stati anche trattati con radioterapia convenzionale. Sei pazienti erano stati trattati con radioterapia senza chirurgia, 9 avevano ricevuto solo il trattamento farmacologico e 4 nessun tipo di terapia. Hanno concluso lo studio 108 pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale nelle concentrazioni sieriche di IGF-1 dal baseline; gli altri parametri biochimici di efficacia erano le concentrazioni sieriche di IGF-1 libero, di IGFBP-3 (proteina 3 di legame dell'IGF) e della sub unità sensibile all'acido di IGFBP-3. Nella analisi primaria di efficacia, i valori di IGF-1 sono risultati significativamente inferiori rispetto al placebo per tutti i gruppi trattati con pegvisomant ( $p < 0.001$ ). La riduzione è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con 20 mg vs i 10 mg ( $p < 0.001$ ) e vs i 15 mg ( $p < 0.02$ ). La concentrazione di ormone della crescita sierico è aumentata nei gruppi trattati con pegvisomant proporzionalmente ai tempi e alla percentuale di riduzione delle concentrazioni sieriche di IGF-1. Il farmaco è risultato ben tollerato: si sono evidenziati rari casi di reazione nel sito di iniezione, di grado moderato che non hanno richiesto trattamento. L'unico caso di evento avverso serio si è verificato in un paziente in trattamento con pegvisomant 15 mg che ha sospeso il trattamento in seguito all'aumento dei valori di transaminasi (AST e ALT). Lo studio di fase II, non pubblicato, ha valutato due dosaggi di pegvisomant (30 e 80 mg), una volta la settimana per 6 settimane vs placebo e ha incluso complessivamente 46 pazienti. Dopo 6 settimane, la riduzione media nella concentrazione di IGF-1 vs il baseline è stata significativa per i due gruppi trattati con il farmaco attivo ma non nel gruppo placebo. La differenza osservata fra i due dosaggi non è stata statisticamente significativa. Dei 46 pazienti analizzati, solo 7 hanno normalizzato il loro valore di IGF-1, di cui 1 nel gruppo placebo, 2 nel gruppo a 30 mg (12.5%) e 4 nel gruppo a 80 mg (26.7%). Nei pazienti trattati l'effetto si è evidenziato dopo 2-3 settimane di trattamento.

Alcuni pazienti hanno poi proseguito il trattamento con pegvisomant passando ad un dosaggio giornaliero di 10 mg/die (massimo dosaggio 40 mg/die): i livelli di IGF-1 sono rientrati nella norma nel 97% dei pazienti.

Uno studio successivo, non controllato, a lungo termine, ha valutato l'efficacia di pegvisomant in 160 pazienti (arruolati nei precedenti studi), per un massimo di 18 mesi, in media 425 giorni. I dosaggi utilizzati iniziavano da 10 mg/die aumentati o diminuiti come necessario di 5 mg fino a raggiungere livelli di IGF-1 normali o un massimo di 40 mg/die. Non viene specificato quali erano i dosaggi giornalieri maggiormente utilizzati. Per i pazienti che hanno completato 12 mesi o più si è avuta una normalizzazione dei livelli di IGF-1 nel 97% dei casi

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

(87/90). Si è registrato un aumento dei valori di GH nei primi 6 mesi di trattamento; tali valori si stabilizzano durante i successivi 6 e 12 mesi. Hanno completato i 18 mesi di trattamento 39 pazienti.

Uno studio condotto su una casistica limitatissima di pazienti (6 pazienti anche in questo caso già arruolati nei due studi controllati) ha rilevato l'efficacia del farmaco nel normalizzare i livelli di IGF-1 in pazienti resistenti al trattamento con dosi massimali di octreotide.

Relativamente agli effetti del farmaco sulla dimensione del tumore, lo studio a lungo termine ha permesso di indagare se l'incremento delle concentrazioni sieriche di GH possa essere correlato ad una crescita del tumore ipofisario. Per 131 pazienti è stato possibile paragonare la dimensione del tumore al baseline e al follow-up (in media 11.5 mesi tra la visita iniziale e l'ultima Risonanza Magnetica Nucleare) ed è risultato che non vi sono cambiamenti significativi. È però da rilevare che 2 pazienti, non trattati precedentemente con radioterapia, hanno presentato una significativa progressione tumorale durante il trattamento con pegvisomant ma non è stata definita una correlazione tra il cambiamento del volume e la durata del trattamento. Inoltre, per 2 pazienti si è verificato un aumento delle transaminasi (AST e ALT) maggiore di 10 volte il limite superiore e per tale motivo il farmaco è stato interrotto.

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto su 44 pazienti sottoposti già a intervento chirurgico (42 su 44) e/o radioterapia e a trattamento con analoghi della somatostatina, ha rilevato come la normalizzazione dei livelli di IGF-1 era stata ottenuta nell'84% dei pazienti; il sesso maschile e la precedente radioterapia erano associati ad una risposta migliore. Solo 4 pazienti hanno interrotto il trattamento: due per crescita del tumore, uno per disfunzioni epatiche e uno a causa del mal di testa.

Uno studio clinico ha esaminato il volume del tumore pituitario in pazienti trattati con pegvisomant per almeno 18 mesi e nei quali il tumore era stato monitorato per almeno 3 anni. Su 304 pazienti trattati con pegvisomant 9 hanno mostrato una crescita del tumore durante il primo anno di terapia; secondo gli autori la crescita del tumore era dovuta a un effetto rebound da sospensione di analoghi della somatostatina e/o alla storia naturale di tumori pituitari aggressivi. Comunque gli autori raccomandano il controllo a lungo-termine del volume del tumore, soprattutto nei pazienti che non hanno ricevuto radioterapia.

Un'altra revisione degli studi pubblicati ha valutato l'efficacia del pegvisomant, considerando anche un'analisi economica di costo-efficacia. Gli autori, che evidenziano come vi sia un solo studio clinico randomizzato e controllato, concludono che il pegvisomant risulta efficace nel diminuire i livelli di IGF-1 circolante e nel migliorare alcuni sintomi dell'acromegalia. Risulta essere ben tollerato e non sembra che influenzi le dimensioni del tumore.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

Non sono stati effettuati studi di confronto con altri farmaci visto che il pegvisomant si pone come ulteriore opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti che non rispondono alle terapie di prima linea (chirurgica e/o con analoghi della somatostatina).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Le Linee Guida dell'Acromegaly Consensus Group consigliano l'uso del pegvisomant nei pazienti che non hanno risposto agli altri trattamenti, ritenendo che il trattamento con pegvisomant sia efficace e sicuro.

Il pegvisomant è stato designato farmaco orfano dall'EMA; costituisce una ulteriore possibilità di trattamento per i pazienti che non hanno risposto alle terapie standard.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	DOSE	COSTO ANNUO TERAPIA
Pegvisomant	Somavert	80 mg la 1° dose poi 10 – 30 mg die	€ 25.247,50 - 74.456,31 *

\* Prezzo ex-factory

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**  
☐ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

E' un farmaco classificato orfano e offre un'ulteriore opzione terapeutica nei pazienti che non hanno risposto alle terapie standard.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. RCP Somavert
2. Somavert - Emea scientific discussion
3. Pituitary. 2006;9(4):297-303.Acromegaly.Scacchi M, Cavagnini F.
4. A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein, A. Klibanski, S. Lamberts, F. F. Casanueva, P. Trainer, E. Ghigo, K.Ho, and S.Melmed - A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly J. Clin. Endocrinol. Metab., July 1, 2010; 95(7): 3141 - 3148.
5. *Endocrine Abstracts* (2003) **5** P124 Acromegaly: A study of epidemiological characteristics and treatment outcomes CK Brown, MJ Sampson, RH Greenwood, PJ Heyburn & RC Temple.
6. Trainer PJ, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-7.
7. Van der Lely AJ, et al, *Lancet* 2001; 358 (1295): 1754-1759.
8. Herman-Bonert V, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000.
9. Jimenez C. et al. - Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials - *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 517–523.
10. Marazuela M. et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy DOI: 10.1530/EJE-08-0705 *European Journal of Endocrinology*, Vol 160, Issue 4, 535-542.
11. Moore D.J et al. – Clinocal effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation – *BMC Endocrine Disorders* 2009, 9:20.
12. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina - Guidelines for Acromegaly Management: An Update- *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509–1517, 2009.