

Акромегалия

(по материалам ECE 2020)

Главный врач учреждения здравоохранения
«Городской эндокринологический диспансер»

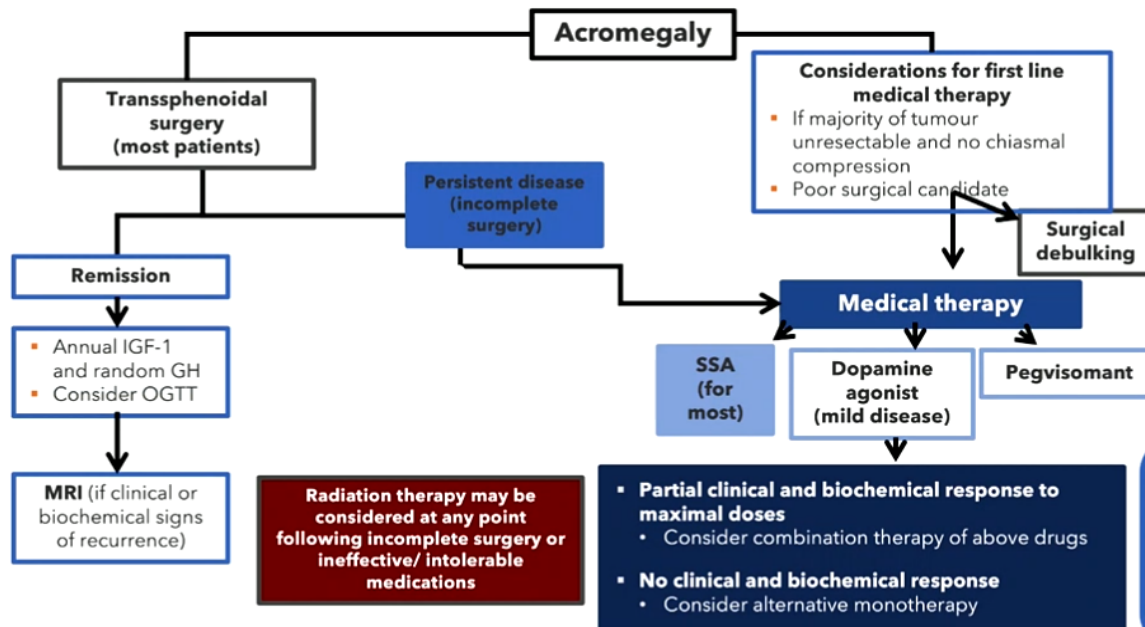
Е.В. ЮРЕНЯ

30.09.2020





AACE Guidelines 2014



Katznelson L et al. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3933-3951

Treatment strategies should be tailored to each individual patient



Annamaria Colao

Geoffrey Harris Award Lecture - Present and future of neuroendocrinology

Цели лечения акромегалии

1. Нормализация значений ГР и ИФР-1:

- Отражает достижение контроля заболевания
- Снижается риск развития осложнений и сопутствующих заболеваний
- Снижается риск смертности и заболеваемости

2. Уменьшение размеров опухоли и предупреждение ее дальнейшего роста

- Клинически важно (релевантно) для пациентов с размерами опухоли >10мм
- наличие аденомы размером более 10мм является независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении неблагоприятных клинических исходов



Oral Octreotide Capsules

- Enteric-coated capsule containing unmodified octreotide acetate and a transient permeability enhancer (TPE)
- TPE transiently increases gastrointestinal absorption of octreotide
- Administered twice daily, with fasting

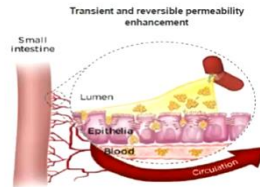
- Phase III study in patients who were responding to octreotide LAR/lanreotide Autogel at screening*
- 7-month core study (dose titration and fixed-dose phases) and 6-month extension

Effect on GH/IGF-1 after switching to oral octreotide (up to month 13)

Parameter	mITT population (n=151)		FD population (n=110)	
	Baseline n (%)	EOT n (%)	Start of FD n (%)	EOT n (%)
IGF-1 <1.3xULN and GH <2.5 ng/mL	134 (88.7)	93 (61.6)	91 (82.7)	82 (74.5)
IGF-1 <1.3xULN	138 (91.4)	97 (64.2)	91 (82.7)	84 (76.4)
GH <2.5 ng/mL	145 (96.0)	140 (92.7)	109 (99.1)	105 (95.5)

Most commonly reported Aes: headache (36.1%), nausea (29.7%), arthralgia (29.7%)

*Response, IGF-1 <1.3xULN and mean 2-hour GH <2.5 µg/L AE, adverse event, EOT, end of treatment, FD, fixed dose; mITT, modified intention to treat, ULN upper limit of normal



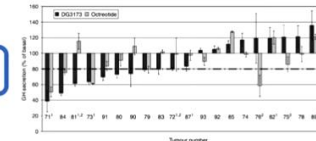
Oral octreotide is effective in controlling IGF-1 and GH after switching from injectable SA for up to 13 months, with a safety profile consistent with injectable SA

Tuvia S et al. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2362-2369 Melmed S et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1699-1708

SA=somatostatin analogs

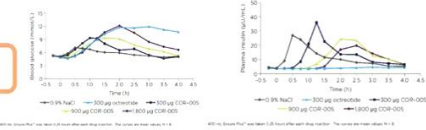
COR-005 (Veldoreotide)

In vitro¹



- COR-005 suppresses GH secretion more effectively than octreotide
- Responsiveness to COR-005 was found in six tumors not responders to octreotide
- COR-005 was more effective than octreotide in sparsely granulated GH-secreting tumors

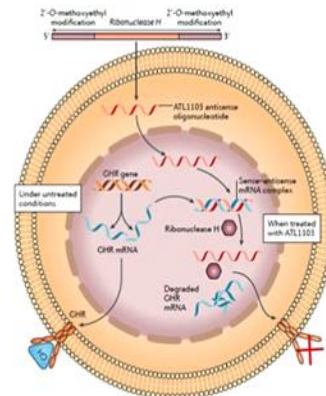
In vivo²



- After intake of a mixed meal, no significant effect of COR-005 up to 900 µg had on total insulin and glucagon secretion compared to placebo and a marginal effect on blood glucose.
- COR-005 1800 µg less strongly inhibited postprandial insulin and glucagon compared to octreotide.
- COR-005 might offer a reduced risk of hyperglycemia relative to other SSAs currently used to treat acromegaly.

Pflockinger U et al. Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):223-34; Klaus Kutz et al. Endocrine Abstracts (2016) GP123 | DOI: 10.1530/endoabs.41.GP123

The antisense oligomer directed at the GH receptor ATL1103



ATL1103 acts primarily by activating ribonuclease H, which cleaves the RNA-DNA complex, thereby disrupting target-gene transcription¹.

Table 3 | Available and investigational agents that block GH action

Agent	Description	Regulatory status
Pegvisomant	GH antagonist, administered via subcutaneous injection once daily	Available
ATL1103	Antisense oligonucleotide selective for GH receptor, administered via subcutaneous injection at a frequency not yet determined	In phase II trials

GH, growth hormone.

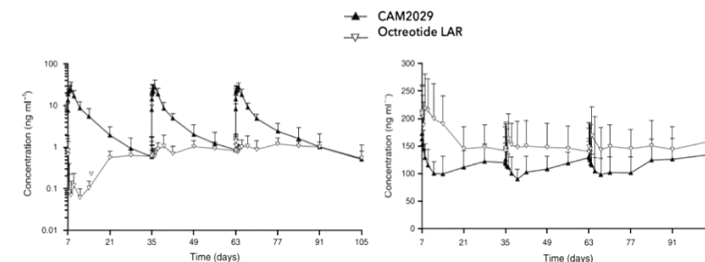
IGF-I reduction by 26% with twice-weekly dosing from baseline by week 14 in a phase II study²

1. Melmed. Nat Rev Endocrinol. 2016 Feb;12(2):90-8; 2. Trainer, et al. Presented at the Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Exposition (2015).

CAM2029: octreotide FluidCrystal® injection depot

Mean octreotide plasma concentrations

Inhibition of IGF-I concentrations



GH <2.5 µg in 4/5 PTS
IGF1 levels < ULN in 3/5 PTS

- Fast onset and one month duration of therapeutic plasma-levels
- Provided ready-for-use in prefilled syringes for easy self-administration
- Compatible with autoinjectors
- High bioavailability - 500% higher than Sandostatin® LAR®, with potential for better treatment effects in some patients

1. Pavel M, et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2019) 83:375-385; 2. Br J Clin Pharmacol (2015) 80:460-472

New therapeutic agents for acromegaly

Octreotide sc depot

- Ready-to-use formulation of octreotide for sc injection
- Phase II

ATL1103 (COR-004)

- Antisense oligomer directed against the GH receptor (sc injection)
- Phase II

Somatoprim (COR-005)

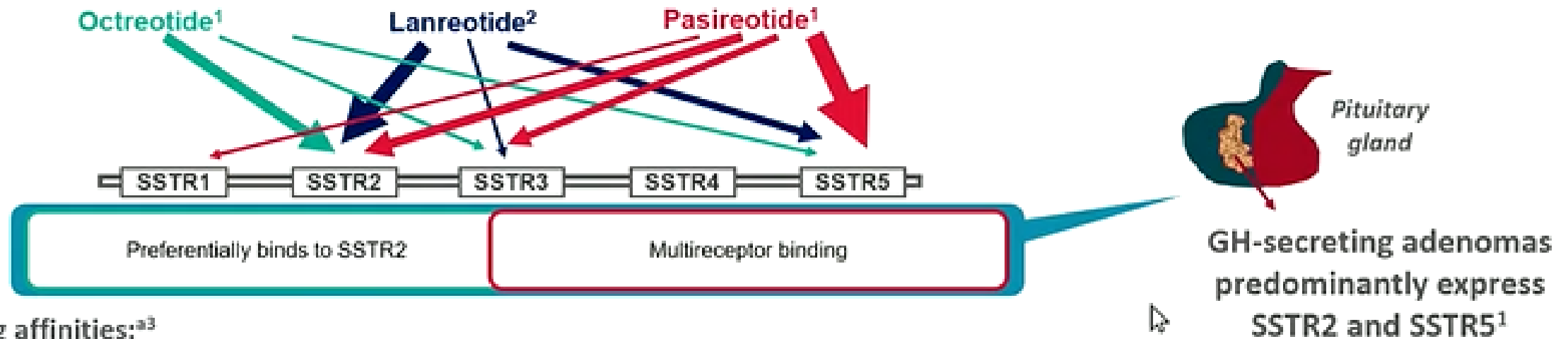
- Novel SSA; preferential binding to SSTR2, SSTR4 and SSTR5 (sc injection)
- Phase II

SXN101959

- Botulinum-neurotoxin-derived inhibitor of GH secretion
- Preclinical



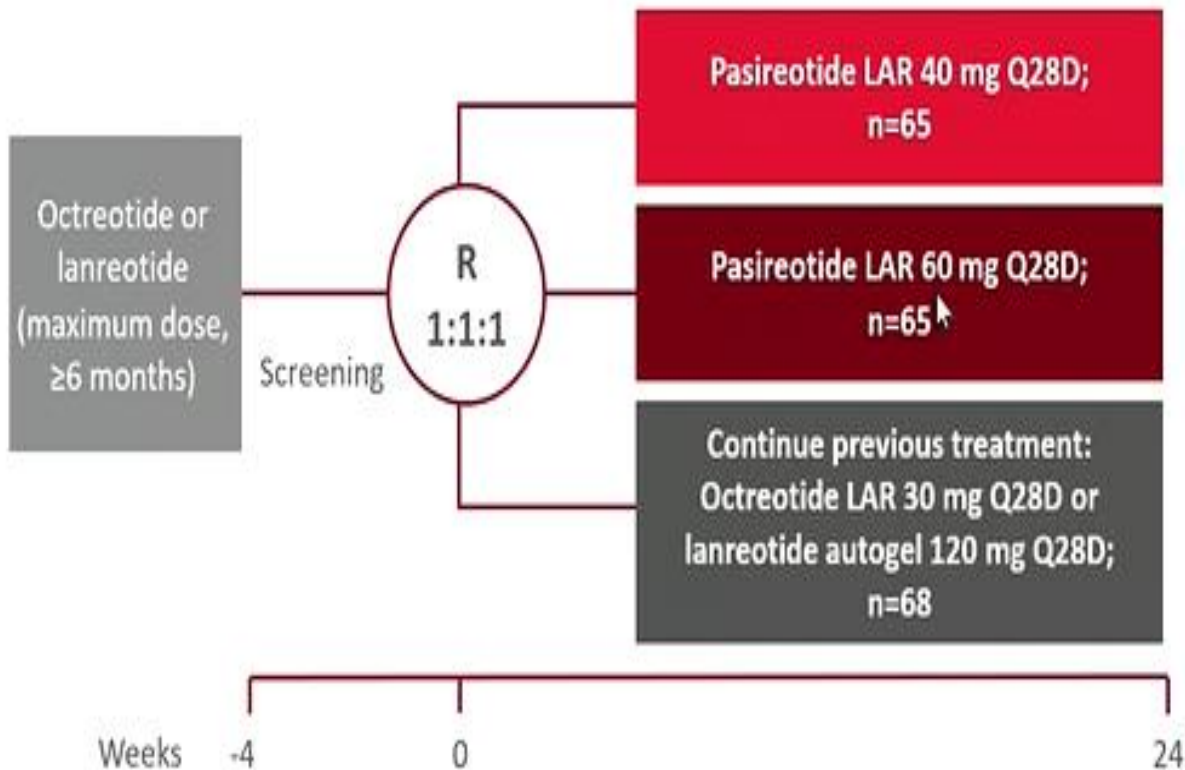
Пасиреотид – препарат второй линии с высокой афинностью ко всем рецепторам соматостатина



Binding affinities:^{a3}

Compound	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatin	0.93 ± 0.12	0.15 ± 0.02	0.56 ± 0.17	1.50 ± 0.40	0.29 ± 0.04
Pasireotide	9.30 ± 0.10	1.00 ± 0.10	1.50 ± 0.30	>100	0.16 ± 0.01
Lanreotide	180 ± 20	0.54 ± 0.08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5
Octreotide	280 ± 80	0.38 ± 0.08	7.1 ± 1.4	>1000	6.3 ± 1.0

Исследование PAOLA: пасиреотид vs стандартное лечение препаратами первой линии у пациентов, не достигших компенсации заболевания



Цель исследования:

Сравнить лечение пасиреотидом с продолжающимся лечением препаратами первой линии

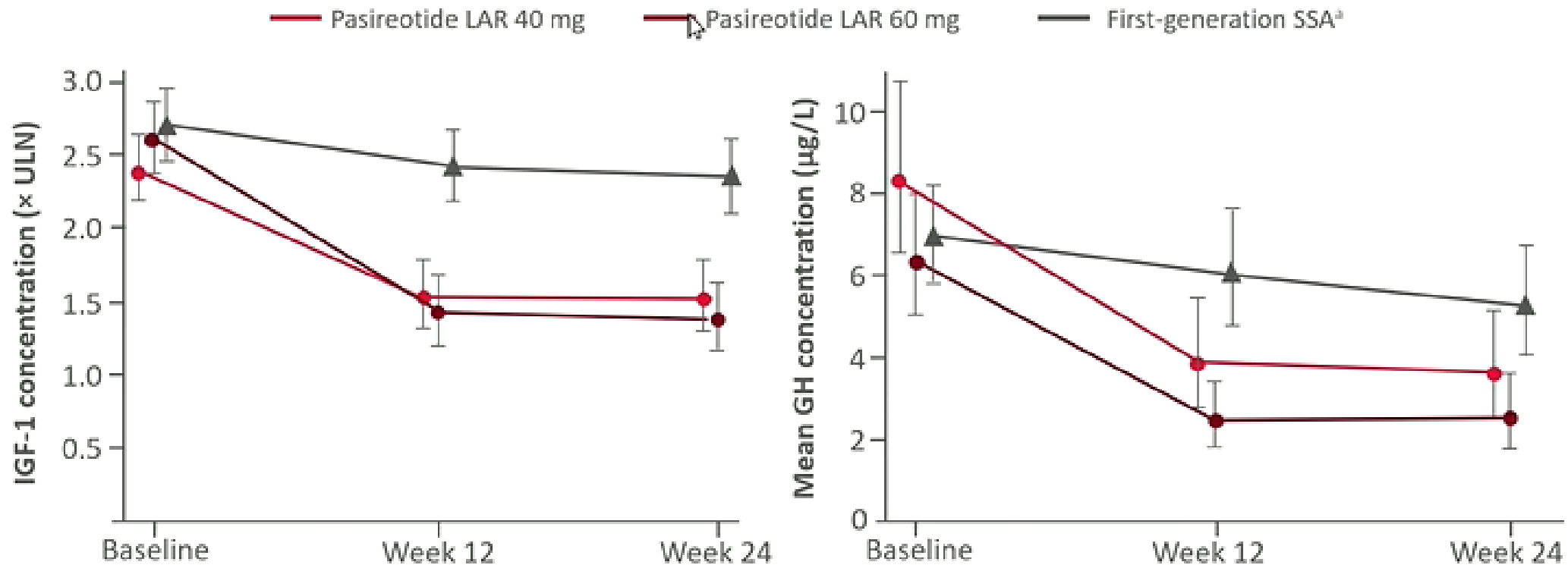
Первичная конечная точка:

Число пациентов с ГР < 2,5 мкг/л и нормальным ИФР-1 на 24й неделе лечения

Основные вторичные конечные точки:

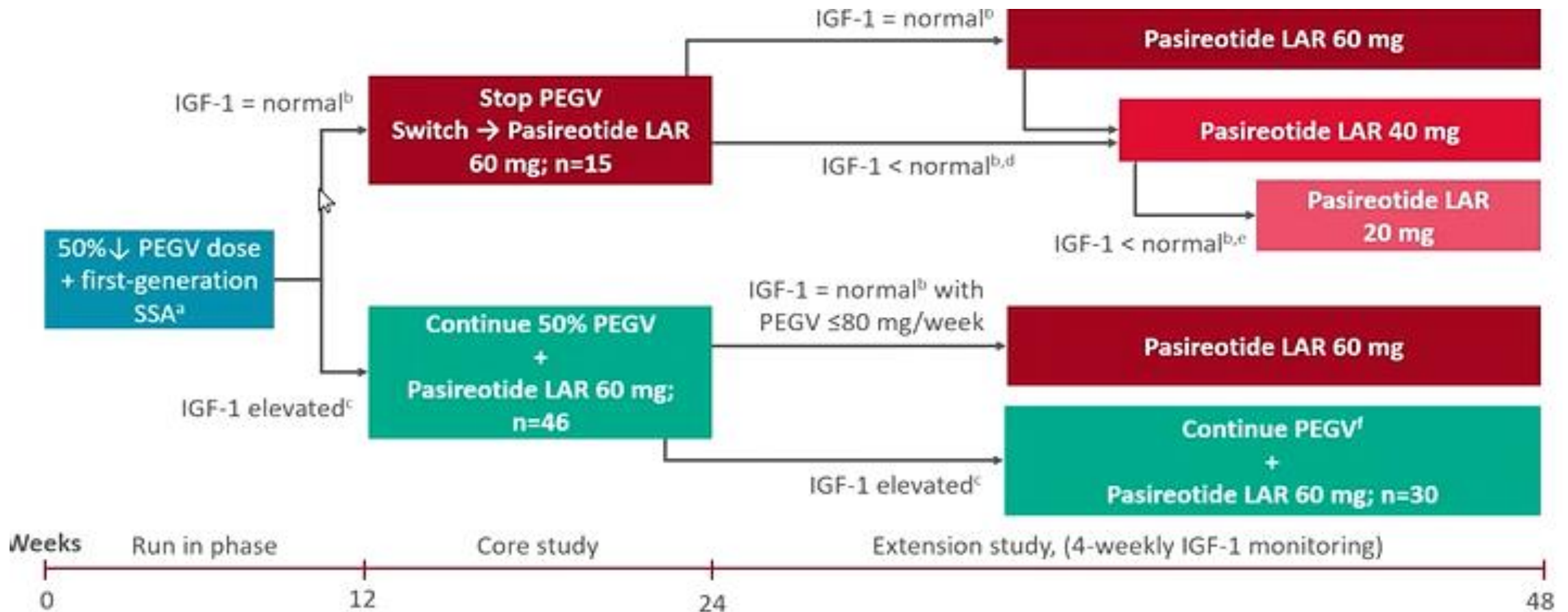
% пациентов с нормальным ИФР-1 на 24й неделе лечения

PAOLA: снижение ГР и ИФР-1 при применении пасиреотида к 12й неделе лечение и сохранение эффекта до 24й недели



^aOctreotide LAR 30 mg or lanreotide Autogel 120 mg
GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor 1; LAR, long-acting release; SSA, somatostatin analogue; ULN, upper limit of normal
Gadella M et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:875

RARE: перевод пациентов с АМ на пасиреотид ЛАР после лечения АСС 1-го поколения + пегвисомант



^aOctreotide LAR or lanreotide Autogel; ^bIGF-1 normal: $\leq 1.2 \times$ ULN; ^cIGF-1 elevated: $> 1.2 \times$ ULN; ^dIf IGF-1 elevated, PEGV was re-started; ^eAfter > 2 doses of pasireotide LAR 40 mg; ^fIn patients using PEGV doses higher than 80 mg/week, the dose was reduced by 50% every 4 weeks until their IGF-1 was normalized ($\leq 1.2 \times$ ULN). If IGF-1 levels became elevated above $1.2 \times$ ULN during combination treatment, the PEGV dose was further increased every 4 weeks depending on the measured IGF-1 levels after adjusting treatment.
 IGF-1, insulin like growth factor 1; LAR, long-acting release; PEGV, pegvisomant; SSA, somatostatin analogue; ULN, upper limit of normal
 Muhammad A et al. Eur J Endocrinol 2018;179:268

RARE: цели исследования и конечные точки

- Первичная конечная точка:

Оценка числа пациентов, достигших компенсации по уровню ИФР-1 на 24й неделе лечения в каждой из групп

- Вторичные конечные точки:

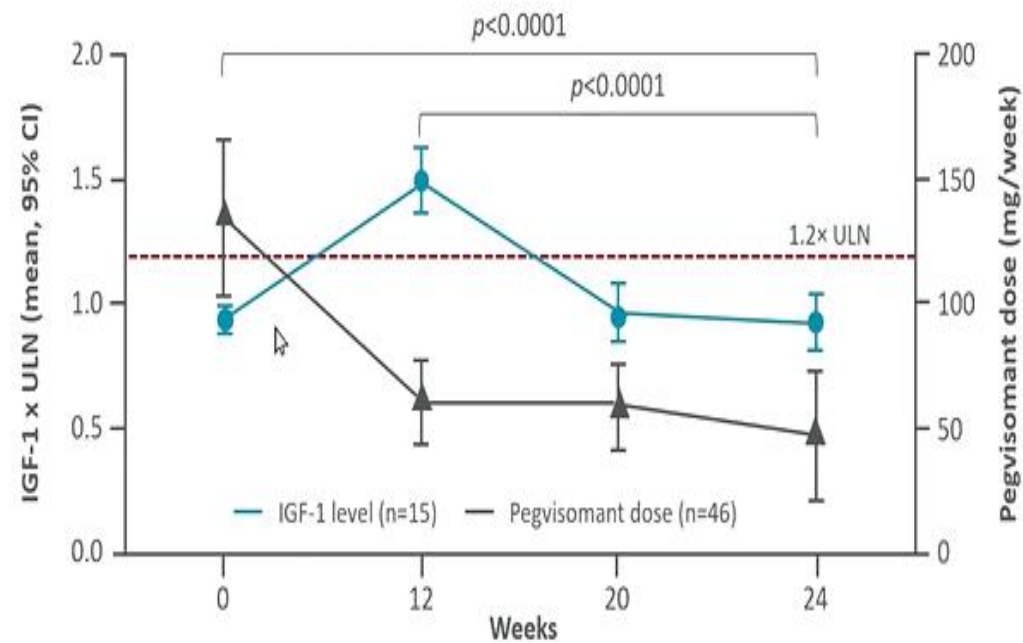
Частота НЯ

Частота гипергликемии и СД

Клинические данные

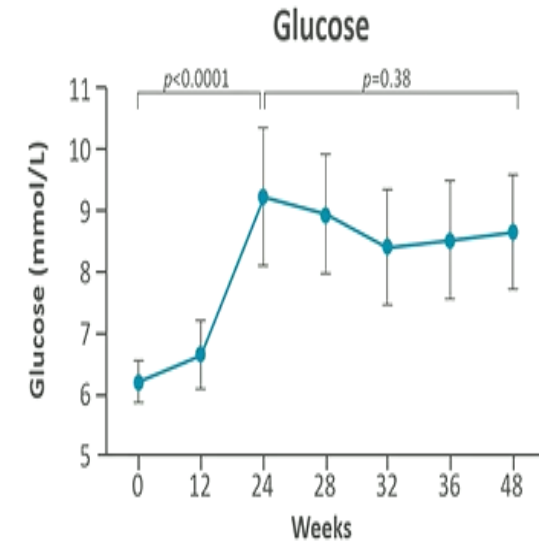
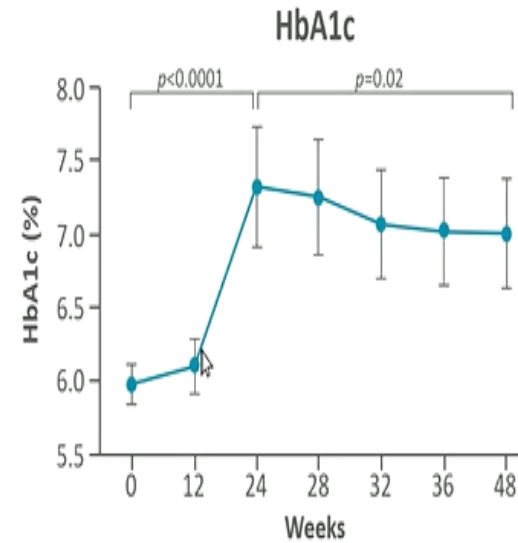
Функции печени и почек

RARE: вторичные конечные точки



- Normal IGF-I levels was achieved in 77% of patients; PEGV dose reduction was 52%

For the first 12 weeks, patients continued with first generation lanreotide SSA treatment, and the pegvisomant dose was reduced by 50%.
 From week 12 until week 24, patients received in total three injections of pasireotide LAR 60 mg in combination with or without pegvisomant.
 IGF-1, insulin-like growth factor 1; LAR, long-acting release; SSA, somatostatin analogue; ULN, upper limit of normal
 Muhammad A et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:586



- PAS-LAR-induced hyperglycemia was inversely related to baseline insulin secretion (Stumvoll, $r = -0.37$, $p = 0.005$)
- Two-thirds of patients required initiation or change of antidiabetic medication by 24 weeks
- HbA1c levels at baseline were the most important predictor for development of diabetes at week 24

HbA1c, glycated haemoglobin; LAR, long-acting release; PAS, pasireotide
 Muhammad A et al. Eur J Endocrinol 2018;179:269

Выводы PARE

- Пасиреотид на 20% эффективнее, по сравнению с аналогами соматостатина 1го поколения
- Исследование PARE продемонстрировало, что 25% пациентов могут получать лечение только пасиреотидом
- Рецессия опухоли наблюдалась у 73,3% пациентов (n=33), а размер опухоли уменьшился на ($\geq 25\%$) у 33,3% пациентов (n=15)
- Предположительно, биохимические эффекты реализованы за счет воздействия на SSTR2?, а рецессия опухоли обусловлена влиянием на SSTR5?

The United Russian Registry on patients with acromegaly

Zh. Belaya¹, O. Golounina², L. Rozhinskaya¹, M. Isakov³, A. Lutsenko¹, E. Przhivalkovskaya¹, E. Pigarova¹, G. Panyushkina⁴, A. Dreval⁵, G. Melhichenko¹

AIM

To analyze the epidemiological, demographic and clinical characteristics of acromegaly in the Russian Federation and the effectiveness of various treatment methods

MATERIALS AND METHODS

The object of the study was the **database of the united Russian registry of patients with pituitary tumors** with specific analysis of patients with acromegaly. We analyzed **4114 patients with acromegaly** included in the online system by February 2019

RESULTS

The **average age of patients at the onset of the disease was 42.7 years, at the stage of diagnosis – 45.8 years.** The ratio of men to women was 1:2.6. **32% of patients had complete clinical and laboratory remission of the disease** 68% of patients have no remission, among them 22.5% had significant improvements in clinical presentations and decrease in GH and IGF1 without IGF-1 normalization. Among patients with acromegaly and hypopituitarism complications such as **hypothyroidism (66%)** and **hypogonadism (52%)** were registered more often followed by **secondary diabetes mellitus (15.7%)** and **acromegalic arthropathy (15%)**.



Evolution treatment of acromegaly in 2011–2019 in Russia according to the Registry

■ Radiation therapy ■ Neurosurgical treatment ■ Medical treatment

Remission was achieved in 40.47% after neurosurgery and in 28.95% after medical treatment as a first line therapy ($p < 0.01$).



¹ The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia



SECHENOV UNIVERSITY

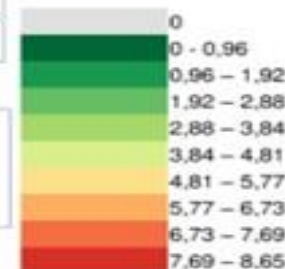


³ Aston Consulting, Moscow, Russia

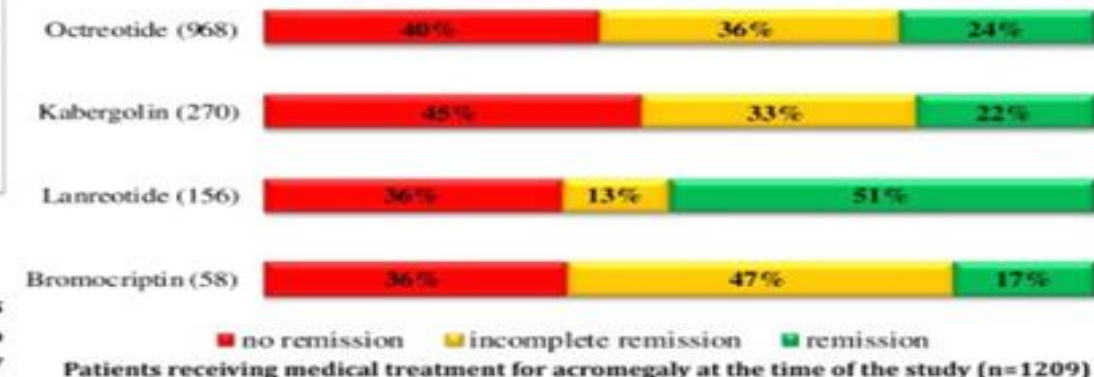


⁴ Voronezh Regional Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russia

⁵ MONIKI M. F. Vladimirskiy Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russia



The prevalence of acromegaly per 100 000 inhabitants (only region participating in the Registry are shown)



CONCLUSIONS

Remission of acromegaly remains suboptimal despite increased surgical activity, which corresponds to global trends. Long-acting lanreotide was significantly superior versus long-acting octreotide in the rate of acromegaly remission. Unfortunately, each treatment method separately does not allow to achieve remission of the disease in the vast majority of patients, which requires combination of several types of therapy.

Актуализация подходов к наблюдению пациентов в период эпидемии COVID-19

Стратификация риска

Административные решения

Контролируемое или ремиссия:

- Виртуальные (онлайн) повторные консультации
- Не рекомендуется изменять схему лечения в течение 6 месяцев, за исключением появления клинически значимых симптомов

Визуализация

- Снизить частоту проведения исследования для снижения риска инфицирования
- Отложить проведение исследования по возможности
- Оценка полей зрения

COVID-19 «+»:

- Незамедлительная виртуальная консультация для оценки влияния COVID-19 на уровень кортизола (недостаточность), развитие АД, сопутствующих заболеваний

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.1. При подготовке к беременности у женщин с акромегалией следует провести оценку активности заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и фертильности

Обоснование:

- Акромегалия может быть причиной бесплодия
- Течение НТГ, сахарного диабета, артериальной гипертензии могут прогрессировать при беременности, оказывая негативное влияние как на состояние здоровья матери, так и плода
- Таким образом, рекомендован тщательный контроль акромегалии и осложнений
- Во время беременности следует продолжить тщательный мониторинг гликемии и АД
- Масс-эффект опухоли также вызывает беспокойство, поэтому в качестве подготовки к беременности следует провести оценку размеров опухоли

Grynberg M et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Colao A et al. Nature Rev Dis Primers 2019; Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Vialon M. et al. Clin Endocrinol 2019.

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.2. При впервые выявленной акромегалии у женщин, готовящихся к беременности, в качестве лечения первой линии рекомендовано хирургическое удаление опухоли

Обоснование:

- Хирургическое лечение рекомендовано женщинам, готовящимся к беременности, при впервые выявленной акромегалии
- При невозможности радикального удаления опухоли рекомендовано проведение циторедуктивного хирургического вмешательства, особенно в случае давления на хиазму и изменения зрения
- Решение должно быть принято в специализированном центре

Buchfelder M & Schlaffer SM. Pituitary. 2017; Chanson P et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.3. У женщин с умеренными проявлениями акромегалии, без осложнений заболевания и регулярным овуляторным циклом, лечение может быть отложено до родов

Обоснование:

- У пациенток с умеренным повышением ИФР-1 значение этого гормона, как правило, снижается во время беременности, наступает улучшение клинических симптомов
- Наряду с этим, крайне низкий риск клинически значимого роста опухоли позволяет отложить или отменить начало лечения до родов, если беременность запланирована в ближайшей сроки и если размеры опухоли не вызывают опасений
- С другой стороны, если нарушена овуляторность регулярного менструального цикла, при нормальных значениях пролактина, лечение акромегалии может положительно повлиять на овуляцию

Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Vialon M. et al. Clin Endocrinol 2019; Hannon AM et al. Eur J Endocrinol 2019; Chanson P et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019; Grynberg M et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Nomikos P et al. Eur J Endocrinol 2005

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.4. Предлагается (мы предлагаем) женщинам с акромегалией, готовящимся к беременности и которым показано лечение акромегалии, в случае невозможности хирургического лечения, назначение октреотида или каберголина. Пегвисомант следует использовать в случаях, резистентных к лечению

Обоснование:

- Если полное хирургическое удаление аденомы невозможно, можно начать терапевтическое лечение, хотя нет лекарственных средств для лечения акромегалии во время беременности, одобренных EMA и FDA.
- Следует провести оценку риска и пользы применения лекарственных средств во время беременности

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.4. Предлагается (мы предлагаем) женщинам с акромегалией, готовящимся к беременности и которым показано лечение акромегалии, в случае невозможности хирургического лечения, назначение октретида или каберголина. Пегвисомант следует использовать в случаях, резистентных к лечению

Обоснование:

- Достоверные данные о нежелательных явлениях у матери или плода на фоне применения лакнтретида, октреотида или каберголина отсутствуют.
- Если говорить конкретно, лечение каберголином и препаратами первого поколения АССТ, не приводило к повышению риска развития врожденных дефектов (1,9%, по сравнению с 2,4% в общей популяции в Европе)
- У 70% пациенток лечение препаратами первого поколения АССТ было прекращено в течение 1го триместра беременности
- Как правило, беременность протекала без осложнений, роды в установленные сроки, рост и вес новорожденных соответствовал норме, за исключением рождений крупных плодов
- В месте с тем, число наблюдаемых беременностей было небольшим для формулировки однозначных рекомендаций. Несмотря на принадлежность к различным категориям по классификации FDA, предпочтений к одному из препаратов: октреотид или ланреотид нет.

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.4. Предлагается (мы предлагаем) женщинам с акромегалией, готовящимся к беременности и которым показано лечение акромегалии, в случае невозможности хирургического лечения, назначение октретида или каберголина. Пегвисомант следует использовать в случаях, резистентных к лечению

Обоснование:

- Опыт применения пегвисоманта во время беременности ограничен
- Данные о 35 беременностях, наступивших на фоне применения пегвисоманта (27 женщин и 9 мужчин), отмененного матерям в первый триместр беременности, не предполагают развитие нежелательных явлений в отношении матери или плода
- Теме не менее, число наблюдений небольшое, что не позволяет рекомендовать препарат для применения во время беременности

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.5. Мы предлагаем отменить прием лекарственных средств для лечения акромегалии при установлении беременности

Обоснование:

- По причине того, что данные о применении ланреотида, октреотида или пегвисоманта во время беременности ограничены, в случае ее наступления, лечение должно быть отменено по соображениям безопасности
- Ввиду того, что беременность приводит к резистентности к гормону роста, прекращение лечения в целом безопасно для пациентки
- Показаниями для назначения лечения могут быть: сильные головные боли, эндокринные симптомы или влияние опухоли на близлежащие структуры

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.6. Во время беременности не рекомендуется определение ГР или ИФР-1

Обоснование:

- Во время беременности продуцируется человеческий плацентарный гормон роста, который может перекрестно определяться при лабораторном исследовании ГР
- В первом триместре беременности материнский ИФР-1 снижается на 30%, затем постепенно повышается, достигая пика на 37й неделе гестации
- Таким образом, определение ИФР-1 и ГР является клинически незначимыми и поэтому не рекомендованы

Katznelson L, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; Liao S, et al. Endocrinology. 2018; Abucham J et al. Eur J Endocrinol 2017; Persechini ML, et al. Pituitary. 2015; Chellakooty M et al; J Clin Endocrinol Metab 2004; Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Hannon AM et al. Eur J Endocrinol 2019.

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.7. Мы предлагаем беременным женщинам с большими размерами аденомы или при близком расположении к хиазме, проведение МРТ и нейроофтальмологического обследования регулярно

Обоснование:

- Во время нормального протекающей беременности гипофиз может увеличиваться на 45%, предрасполагая к развитию симптомов компрессии
- До конца неясно, может ли беременность рост существовавшей ранее ГР-продуцирующей аденомы, но отмена лечения аналогами соматостатина может привести к обратному росту аденомы
- Нарушение зрения встречаются редко, в то время как головные боли беспокоят часто
- В некоторых случаях при наличии клинических симптомов возможно проведение МРТ без контраста во втором или третьем триместрах беременности, предпочтительно до родов
- Предпочтение следует отдать оценке полей зрения, в зависимости от клинических проявлений и национальных рекомендаций

Kupersmith MJ, et al. Ann Intern Med. 1994; Cozzi R et al. Eur J Endocrinol 2006; Kasuki L et al. Endocr J. 2012; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Chanson P et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019; Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.8. Мы предлагаем возобновить лечение для контроля роста аденомы, при наличии тяжелых клинических проявлений (например, сильные головные боли), характерных для акромегалии

Обоснование:

- Лечение лекарственными средствами первого поколения АС рекомендовано при появлении клинических признаков роста опухоли с нарушением полей зрения или неврологическими осложнениями
- Рекомендовано терапевтическое лечение, даже несмотря на то, что хирургическое лечение относительно безопасно во втором триместре
- Длительность лечения зависит от выраженности клинических проявлений

Graillon T et al. Pituitary 2019; Fassnacht M et al. Clin Endocrinol 2001; Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Hannon AM et al. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019; Hisano M et al. Arch Gynecol Obstet. 2006; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Takeuchi K et al. Obst Gynecol 1999; Yap AS et al. Am J Obstet Gynecol. 1990; Cheng V et al. Pituitary 2012; Chanson P et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jvialon M et al. Clin Endocrinol 2019

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.9. При акромегалии допустимо грудное вскармливание и не противопоказано, но мы рекомендуем принимать во внимание индивидуальные обстоятельства такие как прием лекарственных средств и активность заболевания

Обоснование:

- В целом грудное вскармливание возможно и не противопоказано
- Из соображений безопасности применение АС и пегвисоманта в период грудного вскармливания не рекомендован

Акромегалия и беременность: guideline

- R.6.10. Мы рекомендуем провести повторную оценку активности заболевания после беременности

Обоснование:

- После беременности может наступить восстановление симптомов заболевания, поэтому может потребоваться раннее возобновление лечения
- Рекомендовано проведение повторного МРТ исследования после родоразрешения (без гадолиния в случае грудного вскармливания)

Caron P et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; Dias M et al. Eur J Endocrinol 2014; Jallad RS et al. Clin Endocrinol 2018; Kasuki L et al. Endocr J. 2012; Persechini ML et al.]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014; Okada Y et al. Endocr J. 1997; Chanson P et al. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019

