

Nelma Verônica Marques Doria da Silva

**Pasireotide LAR na acromegalia: avaliação da
redução da dose em pacientes bioquimicamente
controlados**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de doutora em Endocrinologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Mônica R. Gadelha

Rio de Janeiro
Abril de 2024

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia

Pasireotide LAR na acromegalia: avaliação da redução da dose em pacientes bioquimicamente controlados

Nelma Verônica Marques Doria da Silva

Orientadora:

Prof.^a Dra. Mônica R. Gadelha

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de doutora em Endocrinologia.

Aprovada por:

DocuSigned by:


A10E7EA35D9B44D

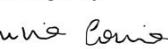
Presidente, Prof.^a Dra. Flávia Lúcia Conceição

DocuSigned by:


BDE343A26461413

Prof.^a Dra. Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

DocuSigned by:


9369DFE934A3499...

Dra. Livia Lugarinho Corrêa de Mello

DocuSigned by:


C8A7C5E43532467

Prof.^a Dra. Maria Caroline Alves Coelho

DocuSigned by:


3CD3E4A1D35C465...

Prof.^a Dra. Nina Ventura Wilner

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

M423p Marques Doria da Silva, Nelma Verônica
Pasireotide LAR na acromegalia: avaliação da
redução da dose em pacientes bioquimicamente
controlados / Nelma Verônica Marques Doria da
Silva. -- Rio de Janeiro, 2024.
94 f.

Orientadora: Mônica Roberto Gadelha.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós
Graduação em Medicina (Endocrinologia), 2024.

1. Acromegalia. 2. Pasireotide LAR. 3. Análogos
da Somatostatina. 4. IGF-I. I. Gadelha, Mônica
Roberto , orient. II. Título.

Dedicatória

A todos os participantes de Estudos Clínicos que por acreditarem na ciência e por acreditarem nos profissionais de saúde aceitam ser voluntários de pesquisa. Vocês são essenciais e são fundamentais para que a ciência possa progredir, para que novos medicamentos possam proporcionar tratamentos mais eficazes e até mesmo para que vidas possam ser salvas, como presenciamos há tão pouco tempo na pandemia da COVID-19.

A todos os profissionais da Ciência e da Pesquisa Clínica que com toda a dificuldade que enfrentam dedicam as suas vidas a arte de estudar, pesquisar e proporcionar melhores opções terapêuticas aos pacientes.

Ao meu trio de tantos anos, Prof.^a Dra. Mônica Gadelha, Dr. Luiz Eduardo e Dr. Leandro Kasuki pelo trabalho de excelência que vocês desenvolvem, pelos pesquisadores exemplares que são e por representarem tanto para mim. Obrigada por não deixarem “o meu brilho nos olhos se apagarem”. Vocês não imaginam o quanto me inspiram e o quanto sou grata por tanto aprendizado.

Agradecimentos

À Deus, a todos os santos, a todos os anjos e toda essa energia positiva que nos rodeia e nos transforma em seres humanos melhores e iluminados, nos dando força e luz para superar cada obstáculo e para comemorar cada conquista. Gratidão pela vida!

A minha filha Bárbara Catarina, por todo amor, carinho e ensinamentos. Sim, ensinamentos! Você todos os dias me ensina a ser uma pessoa melhor, me ensina que o amor de mãe é o maior e melhor amor desse mundo, me ensina que os momentos mais simples que temos juntas são os melhores. Ver você crescendo e se transformando nessa menina tão linda, inteligente, gentil, amorosa e tão preocupada com o próximo, só me dá a certeza de que estou fazendo um bom trabalho e que você será uma pessoa integra, feliz e que vai saber aproveitar cada boa oportunidade que a vida lhe proporcionar. Você é a melhor parte de mim, você é tudo na minha vida! Obrigada por tanto amor e por tantas alegrias. Amo você mais do que tudo!

Ao meu marido, Charles Seixas pelo seu amor, seu carinho, sua parceria, seu companheirismo e sua paciência. E quanta paciência! Obrigada por entender muitas vezes a loucura da minha vida e até mesmo a falta de tempo para as coisas mais simples. Você foi aquela pessoa que segurou na minha mão para caminharmos juntos e nunca largou. É incrível como você consegue me entender no olhar, no gesto e até mesmo pelo meu sorriso. É muito bom saber que posso contar com você sempre e que continuamos caminhando juntos nessa vida. Amo muito você!

Aos meus pais, Lena e Gesoel que sempre acreditaram que eu conseguiria chegar até aqui. Até mesmo nos momentos mais difíceis de nossas vidas, vocês nunca deixaram que eu desistisse. Hoje essa conquista é nossa! Obrigada por me incentivarem sempre e por acreditarem no meu potencial. Obrigada por abdicarem muitas vezes da vida de vocês para viverem a minha vida. Obrigada pelo imenso amor e pela educação que me deram. Sem vocês eu não seria quem eu

sou. Sem vocês essa conquista jamais teria acontecido! Gratidão pela vida, pela educação, pelos ensinamentos e por tanto amor. Amo muito vocês!

À Prof.^a Dra. Mônica Gadelha, minha orientadora, chefe, pesquisadora principal, parceira, comadre, mas acima de tudo minha grande amiga. Obrigada pelas oportunidades, confiança, carinho e amizade. Você é a minha inspiração e meu exemplo, você é uma das principais responsáveis pela profissional que sou hoje. Sou muito grata por todos os ensinamentos e muito grata por todas as oportunidades. Sua amizade e sua parceria são um presente da vida! Obrigada por me mostrar sempre o melhor caminho. Seu profissionalismo e amor pelo que faz são um exemplo e estímulo. Quero você na minha vida para sempre. Com certeza a nossa amizade é de outras vidas! Amo muito você! Gratidão por tanto!

Ao meu orientador, amigo e compadre Dr. Luiz Eduardo Armondi Wildemberg pelo apoio, carinho e amizade. Sem você eu não teria conseguido chegar até aqui. Gratidão pela paciência, cuidado e pelos ensinamentos. Ter você como orientador e amigo é um presente de Deus! Você sabe o quanto é importante na minha vida e o quanto eu te amo! Quero você na minha vida sempre! Obrigada por tudo!

Ao meu amigo Leandro Kasuki, o nosso malvado favorito. Aquele que tem um grande coração, uma agilidade incrível para resolver as coisas e que ama a acromegalia. Obrigada por compartilhar todo o seu conhecimento, sua amizade e seu carinho. Quero você sempre por perto! Amo você!

A minha bisavó Olga e meu bisavô Moraes que não estão mais entre nós, mas que com certeza estão guiando os meus passos lá de cima. Vocês foram e sempre serão muito importantes na minha vida. Como eu gostaria que vocês estivessem aqui neste momento tão especial. Como queria que vocês pudessem ver que as coisas mudaram por aqui e que nós conseguimos! Como vocês fazem falta na minha vida. Amarei vocês para sempre!!!

Ao meu irmão, João Paulo, que sempre será o meu filho mais velho. Obrigada por existir e por ter dado um sentido mais doce e leve para a minha vida. Amo muito você!

A minha sogra Maura, a dona da risada mais gostosa que já ouvi, aquela que fazia o feijão só dela, mas que precisou se despedir de nós antes do tempo. Obrigada pelo seu amor, seu carinho, seus ensinamentos e pela imensa torcida. A galega aqui sente muito a sua falta e vai te amar para sempre!

A minha amiga e comadre Flávia Tanes, que é a irmã de coração que Deus me deu. Muito obrigada por sua amizade, seu amor e seu carinho de sempre. Você sabe o quanto essa conquista é importante e sempre conseguiu compreender toda essa correria e ausência. Amo muito você!

As minhas amigas-irmãs Alline Siston, Amanda Siston e Ana Paula Siston, que com toda a certeza fazem com que a vida seja mais alegre, com mais risadas e muito mais leve! A nossa amizade é um presente da vida e com toda a certeza de outras vidas. Eu amo vocês!

A amiga Christhiane Fialho, por compartilhar os estresses, as tensões e as alegrias diárias comigo. É incrível como nós conseguimos transformar as situações mais difíceis, em momentos de grandes risadas. Você com toda a certeza é um ser iluminado e que quero ao meu lado para toda a vida! Amo você!

As amigas Camila Curado e Priscila Telles e os amigos Carlos e Ricardo, que são pessoas incríveis e que fazem parte da minha vida. A nossa amizade é para a vida toda! Eu amo vocês.

A amiga Jaqueline Magalhães que abraçou a Pesquisa Clínica com tanto amor e cuidado que me enche orgulho. Obrigada por sua amizade, por todo o seu carinho, seu cuidado e pelas risadas que damos todos os dias que estamos juntas. Amo ser sua amiga!

A técnica de enfermagem Érica Silva, pelo seu carinho, amizade e parceria de sempre. Sem a sua ajuda com certeza tudo teria sido mais difícil. Obrigada pelas risadas e força nos momentos difíceis.

A Elisa Lamback pelo carinho, pela dedicação e pela amizade. Que você possa compartilhar mais alegrias e conquistas.

A todo o grupo da Neuroendocrinologia e a todos que um dia fizeram parte desse grupo e dessa história. Cada um de vocês que passaram pela minha vida deixaram um pouquinho de si e levaram um pouquinho de mim. Em especial aos que continuam presentes na minha vida e continuam ocupando um lugar muito especial em meu coração: Maria Caroline Alves, Cintia Marques, Ximene Antunes, Jacqueline Pontes, Natália Cordeiro, Evelyn Machado, Carla Regina de Paula, Daniel Henriques, Cristiane Scaf e Isabela Voschman (Nossa grande cardiologista), pela amizade, companheirismo e boas risadas. Como eu sempre digo, vocês são a família que eu escolhi para mim. Amo sempre estar com vocês.

Aos meus afilhados Naitê Fabrina, João Paulo, Matheus Meirelles, Ana Carolina e Bibi por tanto amor e carinho. Amo vocês!

A toda minha família pela torcida, amor e carinho. Obrigada por mesmo de longe torcerem por mim. Um agradecimento especial a tia Leka por ter me apresentado a Pesquisa Clínica que hoje é a minha grande paixão.

Aos meus cunhados e meus sobrinhos de coração, por estarem sempre tão perto e por torcerem tanto por mim. Vocês são com toda a certeza um presente da vida e dos Deuses. Quando conheci o Charles ganhei uma nova família e sou simplesmente apaixonada por cada um de vocês. Obrigada por tanto amor.

Ao serviço de Endocrinologia pelos ensinamentos, apoio e incentivo de sempre.

À professora Doutora Flávia Lúcia Conceição, por seu carinho e parceria de sempre.

A UNIRIO Universidade que tive professores maravilhosos que foram os responsáveis por toda a minha formação acadêmica.

A UFRJ que me abraçou como filha e me proporcionou um aprendizado profissional imensurável.

Ao Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) pelo acolhimento e pela realização de um grande sonho. Hoje o Centro de Pesquisa Clínica (CPC) é real e ter tido o privilégio de deixar um pouquinho de mim em cada cantinho é uma grande realização. Só posso agradecer pela confiança e pela oportunidade.

Por fim preciso agradecer imensamente aos pacientes da Pesquisa Clínica e do ambulatório de acromegalia pela confiança, disponibilidade e carinho. Vocês são a peça fundamental de todo o nosso trabalho. Sem vocês nada disso seria possível. O carinho de vocês é algo que levarei para toda a vida.

Resumo

Pasireotide LAR na acromegalia: avaliação da redução da dose em pacientes bioquimicamente controlados

Nelma Verônica Marques Doria da Silva, Mônica R. Gadelha e
Luiz Eduardo Armondi Wildemberg

Os ligantes dos receptores de somatostatina de primeira geração (*first-generation somatostatin receptor ligands* – fg-SRLs), octreotida e lanreotida, são a primeira linha de tratamento medicamentoso da acromegalia. Já o pasireotida de liberação prolongada (LAR) é um SRL (*somatostatin receptor ligand*) de segunda geração indicado para pacientes não controlados com os fg-SRLs. O pasireotida apresenta taxas de controle bioquímico maiores que os fg-SRLs, no entanto um perfil de segurança aceitável e equivalente ao perfil de segurança dos fg-SRLs, exceto no aumento dos níveis de glicose, como já esperado devido ao seu mecanismo de ação. Sendo assim, avaliamos a resposta terapêutica de pacientes com acromegalia tratados com pasireotida LAR.

Foram incluídos pacientes acompanhados no Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), participantes de estudos clínicos com pasireotida LAR. Nesta análise, foram avaliadas respostas bioquímicas e de volume tumoral, melhora dos sinais e sintomas da acromegalia e os efeitos da redução de dose do pasireotida LAR.

No primeiro estudo, foram avaliados um total de 50 pacientes com acromegalia tratados com pasireotida LAR, nas doses de 20mg, 40mg ou 60mg a cada 4 semanas, pelo período de 11 anos de tratamento contínuo e até 14 anos de experiência geral. Os achados deste trabalho ampliaram as observações relatadas em estudos anteriores e foi possível avaliar alguns pontos importantes no tratamento da acromegalia. Controle bioquímico, considerado como $IGF-I \leq LSN$ (Limite Superior da Normalidade) na última consulta realizada, foi observado em 54% (27 pacientes). Esse controle foi mantido a longo prazo e houve um aumento progressivo do número de pacientes controlados ao longo do tempo. Observou-se ainda redução do volume tumoral em 62% dos pacientes em que essa análise foi possível.

Quanto a segurança, os efeitos adversos foram compatíveis com os fg-SRL, exceto por uma maior frequência de hiperglicemia. A quase totalidade dos pacientes apresentou algum grau de elevação dos níveis glicêmicos, os quais foram adequadamente controlados com medicações antidiabéticas na maioria deles. Os efeitos do pasireotide LAR sobre o metabolismo glicídico foi reversível após a descontinuação do tratamento.

No grupo de pacientes com controle da acromegalia em uso de pasireotide LAR foi possível observar 02 subgrupos de pacientes: os respondedores precoces, aqueles que atingiram o valor do IGF-I \leq LSN nos 03 primeiros meses de tratamento, e os respondedores tardios, formados pelos pacientes que atingiram o valor do IGF-I \leq LSN após 04 meses de tratamento. Em ambos os subgrupos foi observada redução progressiva dos níveis de IGF-I.

No segundo trabalho, foram avaliados os efeitos da redução de dose do pasireotide LAR. Essa redução foi realizada nos pacientes que mantinham IGF-I na metade inferior da faixa de normalidade, para evitar a deficiência do hormônio do crescimento, e naqueles com IGF-I na metade superior, mas com hiperglicemia de difícil controle, na tentativa de melhorar esse controle. Dos 27 pacientes controlados com pasireotide LAR, a dose foi reduzida em 20 pacientes. Após a redução verificou-se um pequeno aumento do IGF-I, porém mantendo-se dentro da normalidade (IGF-I \leq LSN). Nesses pacientes também foi observada redução dos níveis glicêmicos.

Essa análise de até 14 anos corrobora a eficácia e segurança do pasireotide LAR assim como a obtenção e manutenção da resposta bioquímica ao tratamento com pasireotide LAR em pacientes com acromegalia a longo prazo. Além disso, as nossas análises sugerem que a redução de dose do pasireotide LAR deve ser avaliada principalmente nos pacientes que apresentam controle bioquímico com IGF-I na metade inferior da faixa normal de referência (LSN \leq 0,5). Porém, para os pacientes que apresentam controle bioquímico do IGF-I na metade superior (LSN \geq 0,5) e hiperglicemia, a redução de dose deve ser considerada uma vez que os níveis glicêmicos apresentam melhora e os níveis de IGF-I permanecem estáveis após a redução.

Abstract**Pasireotide LAR in acromegaly: evaluation of dose reduction in biochemically controlled patients**

Nelma Verônica Marques Doria da Silva, Mônica R. Gadelha e
Luiz Eduardo Armondi Wildemberg

The first-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRLs), octreotide and lanreotide, are the first line of drug treatment for acromegaly. Extended-release pasireotide (LAR) is a second-generation SRL (somatostatin receptor ligand) indicated for patients not controlled with fg-SRLs. Pasireotide presents higher biochemical control rates than fg-SRLs, however, an acceptable safety profile and equivalent to the safety profile of fg-SRLs, except for the increase in glucose levels, as expected due to its mechanism of action. Therefore, we evaluated the therapeutic response of patients with acromegaly treated with pasireotide LAR.

Patients followed at the Neuroendocrinology Research Center of the Clementino Fraga Filho University Hospital (HUCFF) and participants in clinical studies with pasireotide LAR were included. In this analysis, it was evaluated biochemical and tumor volume responses, improvements in the signs and symptoms and the effects of pasireotide LAR dose reduction.

In the first study, a total of 50 patients with acromegaly treated with pasireotide LAR, at doses of 20mg, 40mg or 60mg every 4 weeks, for a period of 11 years of continuous treatment and up to 14 years of overall experience, were evaluated. The results of this work expanded the observations reported in previous studies and made it possible to evaluate some important points in the treatment of acromegaly. Biochemical control, considered as IGF-I \leq ULN at last consultation, was observed in 54% (27 patients). This control was maintained at long term and there was a progressive increase in the number of controlled patients. It was observed tumor volume reduction in 62% of patients in which this analysis was possible.

In respect to safety, adverse effects were compatible with fg-SRL, except for a higher frequency of hyperglycemia. Almost all patients presented some degree of glucose increase, which was properly controlled with antidiabetic medications in most

of them. Pasireotide effects over glucose metabolism were reversible after discontinuation of treatment.

In the group of patients with controlled acromegaly using pasireotide LAR, it was possible to observe 02 subgroups of patients: the of early responders, those who reached an IGF-I value \leq ULN in the first 3 months of treatment, and the of responders late, formed by patients who reached an IGF-I value \leq ULN after 4 months of treatment. In both subgroups, it was observed a progressive reduction in IGF-I levels.

In the second study, it was observed the effects of pasireotide LAR dose reduction. This reduction was carried out in patients who had IGF-I who maintained IGF-I in the lower half of the normal reference range, to avoid growth hormone deficiency, and in patients with IGF-I levels in the upper health of normal range and difficult to control hyperglycemia, trying to improve this control. Of the 27 patients who were controlled with pasireotide LAR, dose was reduced in 20 patients. After reduction there was a small increase in IGF-I but maintaining within normal range (IGF-I \leq ULN). It was also observed glucose levels reduction.

This analysis of up to 14 years corroborates the efficacy and safety of pasireotide LAR as well as the achievement and maintenance of the biochemical response to treatment with pasireotide LAR in patients with long-term acromegaly. Furthermore, our analyzes suggest that dose reduction of pasireotide LAR should be evaluated, mainly in patients who have biochemical control with IGF-I in the lower half of the normal reference range ($ULN \leq 0.5$). However, for patients who have biochemical control of IGF-I in the upper half ($ULN \geq 0.5$) and hyperglycemia, dose reduction should be considered once glycemc levels improve and IGF-I levels remain after reduction.

Lista de Abreviaturas

- **AD:** agonista dopaminérgico;
- **fg-SRLs:** do inglês *first-generation somatostatin receptor ligands* – ligantes dos receptores da somatostatina de primeira geração;
- **G:** glicose;
- **GH:** do inglês *growth hormone* – hormônio do crescimento;
- **IGF-I:** do inglês *insulin like growth factor I* – fator de crescimento semelhante à insulina tipo I;
- **HbA1c:** hemoglobina glicada;
- **LSN:** limite superior da normalidade;
- **mGH:** média de GH
- **µg/L:** micrograma/ litro;
- **PRL:** prolactina;
- **RM:** ressonância magnética;
- **SRL:** do inglês *somatostatin receptor ligands* – ligantes dos receptores da somatostatina;
- **SST:** do inglês *somatostatin receptor* – receptor da somatostatina;
- **SST1:** do inglês *somatostatin receptor subtype-1* – receptor de somatostatina subtipo-1;
- **SST2:** do inglês *somatostatin receptor subtype-2* – receptor de somatostatina subtipo-2;
- **SST3:** do inglês *somatostatin receptor subtype-3* – receptor de somatostatina subtipo-3;
- **SST5:** do inglês *somatostatin receptor subtype-5* – receptor de somatostatina subtipo-5;

Sumário

I. Introdução	1
II. Objetivos	8
II.1. Objetivo primário	8
II.2. Objetivos secundários	8
III. Artigos científicos	9
III.1. Long-term efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly: 14 years of single-center real-world experience ...	9
III.2. Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly	18
IV. Discussão	25
V. Conclusão	27
VI. Referências bibliográficas	29
VII. Anexos	31
VII.1. Anexos A – Aprovações do Comitê de Ética em Pesquisa	31
VII.1.1. Anexo A1- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa – Estudo CSOM230B2305	31
VII.1.2. Anexo A2 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa – Estudo CSOM230C2402	32
VII.1.3. Anexo A3 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa – Estudo CSOM230C2413	36
VII.1.4. Anexo A4 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa – Estudo CSOM230B2219	54
VII.1.5. Anexo A5- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa – Estudo CSOM230B2412	58
VII.2. Anexos B – Outras publicações no período do doutorado	64

VII.2.1. Anexo B1 - Machine learning-based prediction model for treatment of acromegaly with first-generation somatostatin receptor ligands	64
VII.3. Anexos C – Apresentações em congressos	74
VII.3.1. Anexo C1 – Apresentação oral – Melhores temas livres – 21º SINE 2023 - Pasireotide lar treatment is able to normalize IGF-I levels even in acromegaly patients completely resistant to first-generation somatostatin receptor ligands	74
VII.3.2. Anexo C2 – Apresentação pôster - 21º SINE 2023 - Combination therapy with cabergoline can be an option for patients partially resistant to pasireotide	76
VII.3.3. Anexo C3 – Apresentação pôster - 21º SINE 2023 - Acute two-hour trial of octreotide as a predictor of response to treatment with first-generation somatostatin receptor ligands.....	77
VII.3.4. Anexo C4 – Apresentação pôster - 21º SINE 2023 - Machine learning-based prediction model for acromegaly medical treatment.....	78

I. Introdução

A acromegalia é uma doença endócrina crônica, rara e progressiva, decorrente da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), geralmente causada por um adenoma hipofisário secretor deste hormônio (somatotropinoma) (1, 2). Esses níveis excessivos de GH, por sua vez, levam à hipersecreção do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), que é o principal responsável pelas manifestações clínicas da doença (1, 2).

A acromegalia apresenta uma variedade de sinais e sintomas, como crescimento de extremidades, alterações craniofaciais, artralgia, hiperidrose, parestesia, fadiga (2-5). Há ainda maior prevalência de doenças cardiovasculares, alterações do metabolismo glicídico, síndrome do túnel do carpo e apneia do sono em relação à população geral (3). Já os efeitos locais pela compressão do adenoma em estruturas vizinhas à sela túrcica, se manifestam por cefaleia, alterações visuais e hipopituitarismo. Além disso, em pacientes não adequadamente controlados, há aumento da mortalidade em relação à população geral (1, 6). Os objetivos do tratamento são o controle dos níveis hormonais (níveis normais de IGF-I para idade), controle da massa tumoral e manutenção da função hipofisária (7, 8).

A cirurgia transesfenoidal para a remoção do adenoma hipofisário é a primeira linha de tratamento na maioria dos casos (9, 10). Taxas de remissão após a cirurgia podem atingir 80% a 90% para pacientes com microadenomas e de 50% a 75% para pacientes com macroadenomas, que representam mais de 70% dos tumores causadores da acromegalia (7, 11-13). Portanto, aproximadamente metade desses pacientes apresenta doença persistente após a cirurgia e necessitam terapia adjuvante (10).

A terapia medicamentosa normalmente é utilizada como segunda linha de tratamento em pacientes não curados cirurgicamente, ou como primeira linha em casos selecionados (pacientes não aptos a cirurgia ou com tumores com baixa chance de ressecção cirúrgica). Os ligantes do receptor de somatostatina de primeira geração (fg-SRLs - *first-generation somatostatin receptor ligands*), octreotide e lanreotide, constituem a primeira linha de tratamento medicamentoso (7, 10, 14). Estas drogas atuam principalmente através da

interação com o receptor de somatostatina subtipo 2 (SST2), com uma taxa de normalização de IGF-I em torno de 50% (7).

A cabergolina, um agonista dopaminérgico que se liga preferencialmente no subtipo 2 dos receptores de dopamina, também pode ser considerada no tratamento da acromegalia (10). Porém, a indicação de uso da cabergolina é limitada por apresentar eficácia inferior aos SRLs, ficando destinada para os casos em que os valores de GH e IGF-I são pouco ou moderadamente elevados após a cirurgia ou como terapia complementar aos fg-SRLs (7, 10, 14). No Brasil, o pegvisomanto, antagonista do receptor de GH, é indicado para pacientes que não alcançam controle bioquímico com fg-SRL (7). Já a radioterapia geralmente permanece como uma última opção de tratamento para a acromegalia (7, 14).

O pasireotide LAR é um SRL (*somatostatin receptor ligand*) de segunda geração que se liga a quatro dos cinco receptor de somatostatina (SST), com maior afinidade pelo receptor de somatostatina subtipo 5 (SST5) e é indicado para os pacientes com acromegalia não controlada com fg-SRL (15, 16). O pasireotide LAR é administrado por via intramuscular profunda a cada 4 semanas e deve ser administrado por um profissional qualificado e treinado. Estão disponíveis injeções com doses de 20mg, 40mg e 60 mg. É recomendado o tratamento inicial com a dosagem de 40mg, podendo ser aumentada para no máximo até 60mg, caso não haja controle bioquímico. A dose de 20mg usualmente é recomendada para pacientes com intolerância ou efeitos adversos da medicação.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3 em pacientes adultos com acromegalia ativa, sem tratamento medicamentoso prévio, o pasireotide demonstrou eficácia superior ao octreotide (17, 18). Nos 12 primeiros meses do estudo, 31,3% dos pacientes em uso de pasireotide LAR apresentaram controle bioquímico (considerado como valores de IGF-I normais para idade e GH < 2,5 ng/mL), enquanto a resposta dos pacientes em uso de octreotide LAR foi de 19,2%. Quando considerados os valores de IGF-I abaixo do limite superior da normalidade (LSN) e GH < 2,5ng/mL, no 12º mês de tratamento, a taxa de resposta dos pacientes em uso de pasireotide LAR foi de 35,8% enquanto para os pacientes em uso de octreotide LAR foi de 20,9%. Considerando o início do tratamento até o mês 12, houve uma redução de 40% e 38% no volume médio do tumor respectivamente nos grupos do pasireotide LAR e octreotide LAR, com

redução significativa ($\geq 20\%$) do volume tumoral de 80,8% no grupo do pasireotide LAR e 77,4% no grupo do octreotide LAR (17). Os efeitos adversos foram semelhantes entre os dois grupos, exceto uma frequência maior de hiperglicemia nos pacientes em uso de pasireotide em comparação com aqueles em uso de octreotide (57,3% vs 21,7%) (17). A hiperglicemia é um dos efeitos adversos mais comuns no tratamento medicamentoso com pasireotide, que ocorre devido a inibição da secreção de insulina e na resposta incretínica, sem alteração da sensibilidade a insulina (19, 20).

Em outro estudo randomizado de fase 3 (estudo PAOLA) foram incluídos pacientes não controlados com fg-SRL (considerado como GH $> 2,5 \mu\text{g/L}$ e IGF-I $> 1,3x$ LSN) em monoterapia por no mínimo 6 meses. Neste estudo os pacientes foram randomizados para 3 grupos, pasireotide LAR 40 mg, pasireotide LAR 60 mg e o controle ativo (mesmo tratamento anterior à randomização; octreotide LAR 30mg ou lanreotide autogel 120mg). Com 6 meses de tratamento, o pasireotide foi superior aos fg-SRLs na obtenção de controle bioquímico (GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e níveis normais de IGF-I ajustados à idade) na proporção de 15,4% e 20,0% para os grupos de pasireotide LAR 40mg e pasireotide LAR 60mg, respectivamente. Nenhum paciente do grupo controle apresentou controle bioquímico nesta fase randomizada do estudo (21). A hiperglicemia, diabetes mellitus e diarreia foram os eventos mais comuns relatados. Ao total 64% dos pacientes tratados com pasireotide LAR versus 14% dos pacientes tratados com controle ativo apresentaram hiperglicemia (21).

Na extensão do estudo PAOLA, o tratamento continuado com pasireotide permitiu a normalização dos níveis de GH e IGF-I por até 5,8 anos. No total 37% dos pacientes que utilizaram pasireotide LAR (40mg e/ou 60mg) apresentaram controle bioquímico (GH $< 1,0 \mu\text{g/L}$ e IGF-I $< 1.0 x$ LSN) em algum momento do estudo (fase randomizada ou fase de extensão) (22).

No estudo CSOM230C2413, com um total de 123 pacientes resistentes aos fg-SRLs incluídos, o pasireotide proporcionou controle bioquímico, considerando IGF-I $< \text{LSN}$ e GH $< 1,0 \mu\text{g/L}$ em 14,6% dos pacientes (18/123) após 36 semanas de tratamento. Mais pacientes com níveis de GH entre 1,0 e 2,5 $\mu\text{g/L}$ (42,9%) apresentaram controle bioquímico quando comparados com pacientes com valores de GH $> 2,5 \mu\text{g/L}$ (6,4%). A taxa de controle considerando apenas IGF-I $< \text{LSN}$ foi de 30,9% (38/123) (23).

Em um estudo multicêntrico randomizado aberto (CSOM230B2219), foi avaliado o tratamento ideal da hiperglicemia induzida pelo tratamento com pasireotide em pacientes com acromegalia e com Doença de Cushing com terapia baseada em incretina (sitagliptina seguida de liraglutida) ou insulina por 16 semanas. Neste estudo foram incluídos um total de 249 pacientes, sendo 190 com acromegalia, dos quais um total de 56 pacientes foram randomizados para o braço de incretina (n=26) e insulina (n=30). A terapia baseada em incretina se mostrou superior no controle da hiperglicemia e na diminuição dos eventos de hipoglicemia. Ao total 49,7% dos pacientes com acromegalia incluídos no estudo não desenvolveram hiperglicemia, estando de acordo com os dados de segurança de estudos anteriores (24).

Em um estudo de meta-análise, para avaliar o volume tumoral em pacientes com acromegalia tratados com pasireotide LAR, aproximadamente 38% dos pacientes apresentaram redução significativa do volume tumoral (25). Recentemente, Coopmans e cols (26) relataram um aumento significativo no sinal das sequências pesadas em T2 nas imagens de ressonância magnética em pacientes com acromegalia tratados com pasireotide LAR. Dentre 47 pacientes em terapia com pasireotide LAR, 14 pacientes apresentaram o aumento do sinal em T2, sendo 8 pacientes com um aumento deste sinal superior a 50%. Este aumento foi geralmente encontrado quando havia degeneração cística, necrose ou ambas, sugerindo, segundo os autores, um efeito antitumoral de pasireotide LAR que pode contribuir para a redução da atividade da doença (26). Os autores também descreveram uma redução bem-sucedida da dose em dois pacientes devido à redução significativa do IGF-I (26).

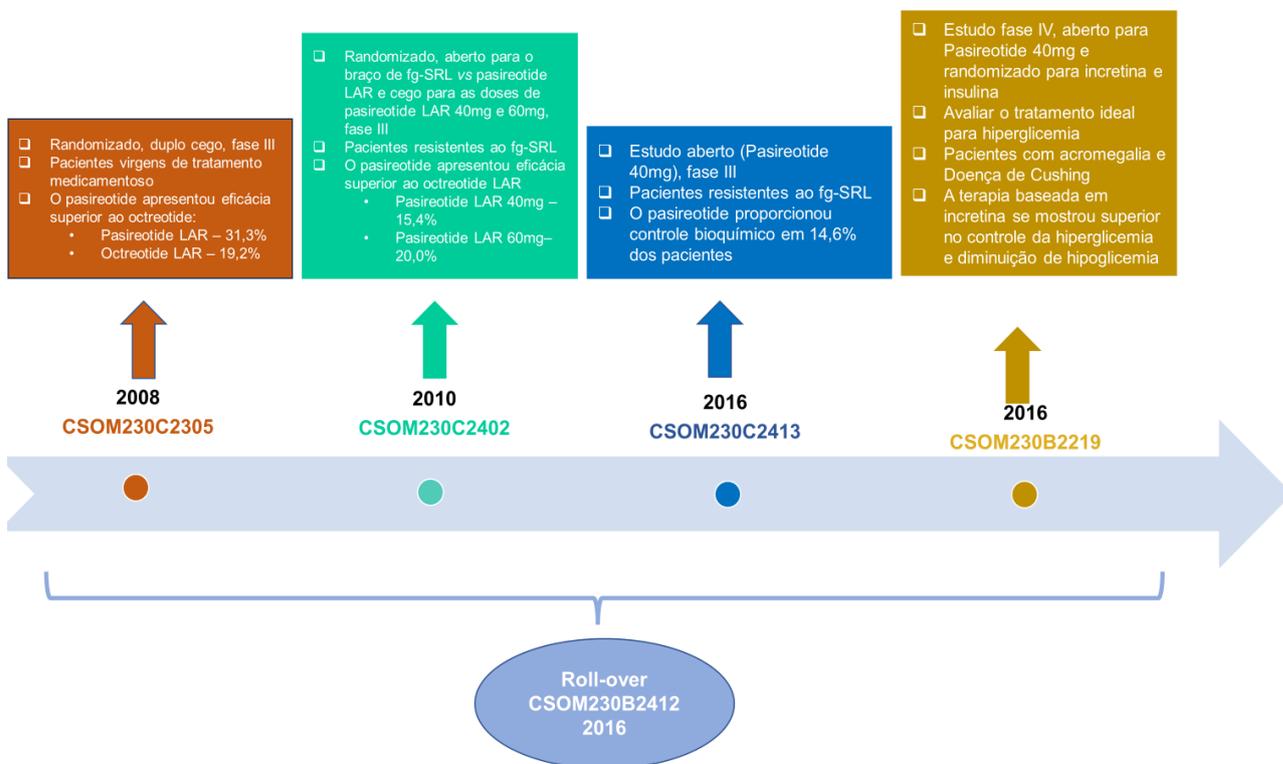
De modo semelhante, foi descrito pelo nosso grupo o caso de 02 pacientes que realizaram cirurgia hipofisária sem critério de cura, eram resistentes ao tratamento com fg-SRLs e apresentaram redução do IGF-I abaixo do limite inferior da normalidade com pasireotide LAR (27). Logo, a dose do pasireotide LAR foi reduzida para 20 mg a cada 4 semanas. Após a redução de dose os níveis de IGF-I apresentaram um ligeiro aumento e se mantiveram estáveis ao longo do tratamento (27).

O pasireotide apresenta um perfil de segurança aceitável e equivalente ao perfil de segurança dos fg-SRLs, exceto no aumento dos níveis de glicose, como já esperado devido ao seu mecanismo de ação (17, 18, 21, 22, 28). Porém, o

aumento dos níveis glicêmicos é controlável com medicações antidiabéticas e geralmente é reversível após a descontinuação do tratamento com pasireotide LAR (22).

Nosso grupo participou dos estudos clínicos supracitados com pasireotide LAR (Figura 01) na acromegalia: CSOM230B2305 (17), 07 pacientes incluídos, CSOM230C2402 (PAOLA) (21), 26 pacientes incluídos, CSOM230C2413 (23), 10 pacientes incluídos e CSOM230B2219 (24), 07 pacientes incluídos, totalizando 50 pacientes (Figura 02). Posteriormente, os pacientes que, a critério do pesquisador, continuavam tendo benefícios clínicos com pasireotide LAR eram convidados e transferidos para o estudo roll-over (CSOM230B2412), que permite que pacientes de múltiplos estudos originais abrangendo múltiplas indicações continuem a ser tratados depois da finalização dos estudos originais. Nos estudos de roll-over, diferente dos estudos iniciais, o ajuste de dose e associações medicamentosas ficam a critério da equipe médica assistente, aproximando o tratamento de um cenário de vida real. Dos pacientes tratados no nosso centro, 30 pacientes (Figura 1) foram transferidos para o estudo roll-over. Durante todo o período dos estudos clínicos, os dados foram coletados prospectivamente em um banco de dados do nosso centro.

Figura 01 – Cronologia dos estudos realizados no Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia.



Foi realizada então a análise do banco de dados, realizado prospectivamente, dos pacientes acompanhados no centro de pesquisa em Neuroendocrinologia do HUCFF em uso de pasireotíde LAR. Nesta análise, foram avaliadas respostas bioquímicas, melhorias dos sinais e sintomas da acromegalia.

Figura 02 – Pacientes incluídos em estudos clínicos com pasireotíde LAR

Estudos Clínicos	Número de pacientes incluídos
CSOM230C2305 2008	7
CSOM230C2402 2010	26
CSOM230C2413 2016	10
CSOM230B2219 2016	7
n total	50

CSOM230B2412
2016 e 2017
n= 30 pacientes

Após a análise dos pacientes em uso de pasireotida LAR a longo prazo em acompanhamento no centro de pesquisa em Neuroendocrinologia do HUCFF, foi realizada a avaliação da possibilidade de redução de dose do pasireotida LAR em pacientes bioquimicamente controlados, individualmente ponderando os riscos e benefícios do ajuste de dose.

II – Objetivos

1 - Objetivo primário:

Descrever a possibilidade da redução de dose do pasireotide LAR em pacientes com acromegalia bioquimicamente controlados (IGF-I<LSN).

2 - Objetivos secundários:

- Descrever o efeito da redução de dose do pasireotide LAR em pacientes com acromegalia bioquimicamente controlados (IGF-I<LSN) nos níveis hormonais.
- Descrever o efeito da redução de dose do pasireotide LAR em pacientes com acromegalia bioquimicamente controlados (IGF-I<LSN) no metabolismo da glicose.
- Descrever o efeito do pasireotide LAR no controle bioquímico da acromegalia.
- Descrever o efeito do pasireotide LAR na redução do volume tumoral dos somatotropinomas.
- Descrever os sinais e sintomas da acromegalia após o uso do pasireotide LAR.
- Descrever o efeito após o uso do pasireotide LAR sobre a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia.
- Descrever a segurança do pasireotide LAR no tratamento da acromegalia.

III. Artigos científicos

1 - Long-term efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly: 14 years of single-center real-world experience

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, **108**, e1571–e1579
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad378>
 Advance access publication 26 June 2023
 Clinical Research Article



Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience

Mônica Gadelha,*^{ORCID} Nelma Verônica Marques,*^{ORCID} Christhiane Fialho, Cristiane Scaf, Elisa Lamback, Ximene Antunes, Erica Santos, Jaqueline Magalhães, and Luiz Eduardo Wildemberg

Neuroendocrinology Research Center, Endocrinology Section, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 21941-913, Brazil

Correspondence: Mônica Gadelha, MD, PhD, Endocrine Unit, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 9^o floor—9F—Sala de Pesquisa em Neuroendocrinologia, Rio de Janeiro, Brazil, CEP: 21941-913. Email: mgadelha@hucff.ufrj.br. *Both authors contributed equally.

Abstract

Context: Acromegaly is a rare, chronic, debilitating disorder caused by prolonged hypersecretion of growth hormone (GH) and overproduction of insulin-like growth factor I (IGF-I). Medical therapies, including the somatostatin receptor ligand (SRL) pasireotide, are frequently used to restore biochemical control.

Objective: As patients often receive therapy over prolonged periods, long-term data from real-life settings are needed.

Methods: A retrospective analysis was performed using a prospectively maintained database of all patients with acromegaly from our primary care center who were enrolled in clinical studies with pasireotide (first visit November 2008). The main outcome measures were safety and biochemical control (age-adjusted IGF-I \leq upper limit of normal).

Results: Patients (n = 50) entered 4 parental studies and 30 continued in the rollover; at data cutoff (June 2022), 27 were still receiving pasireotide. Overall, median (range) exposure was 58 (3–137) months. Normal IGF-I was achieved in 54%, and acromegaly symptoms and quality of life were improved with treatment. No predictors of pasireotide response were identified; however, controlled patients had smaller tumors and lower GH at baseline. Tumor volume reduction occurred in 63% of evaluable patients (n = 10/16). Most patients presented hyperglycemic events, including 63.2% of patients with normal glucose before treatment. Older patients and those with higher IGF-I, glucose, and HbA_{1c} at baseline had higher glucose and HbA_{1c} during pasireotide treatment.

Conclusion: Pasireotide provided clinical benefit and was well tolerated for more than 11 years of treatment in acromegaly patients, most of whom were resistant to first-generation SRLs.

Key Words: acromegaly, pasireotide, retrospective, real world, long term

Abbreviations: AcroQoL, acromegaly quality of life questionnaire; AE, adverse event; BMI, body mass index; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; fg-SRL, first-generation somatostatin receptor ligand; FPG, fasting plasma glucose; GH, growth hormone; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; IGF-I, insulin-like growth factor I; LAR, long-acting release; LOV, last observed visit; MRI, magnetic resonance imaging; SRL, somatostatin receptor ligand; SST, somatostatin receptor; ULN, upper limit of normal.

Acromegaly is a rare, chronic, and progressive endocrine disorder caused by prolonged hypersecretion of growth hormone (GH), usually from a pituitary macroadenoma (≥ 10 mm) (1, 2). Excess GH levels, in turn, cause mainly hepatic hypersecretion of insulin-like growth factor I (IGF-I) (1, 2). As a result, patients experience a variety of signs and symptoms related to disproportionate skeletal, tissue, and organ growth (2) and multiple comorbidities, most commonly hypertension and diabetes mellitus (3). Patients often experience a substantial burden of disease, with high levels of morbidity and increased mortality if the disease remains uncontrolled (1, 4). Patients also consistently report poor quality of life (5).

The main treatment goal for acromegaly is biochemical control of GH and IGF-I levels (6, 7); assessment of age-adjusted

IGF-I, in particular, is recommended as it reflects disease activity (6). Additional goals may include tumor control (while maintaining pituitary function), symptom relief, and reversal of the excess morbidity, poor quality of life and early mortality associated with the disease (1, 7). Transsphenoidal surgery to remove the pituitary adenoma is recommended as the first line of treatment in most cases (8, 9). Remission rates following surgery can reach 80% to 90% for patients with microadenomas and approximately 50% for patients with macroadenomas, although invasiveness and size negatively impact these rates (7, 10). Therefore, approximately half of these patients experience persistent disease after surgery and require additional therapy (9). Several medical therapies are approved as second-line treatments in patients with persistent disease,

Received: 26 April 2023. Editorial Decision: 21 June 2023. Corrected and Typeset: 7 July 2023

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

or as first-line treatment in rare patients who are ineligible for or refuse surgery (6, 8, 9). First-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRLs; eg, octreotide and lanreotide) are recommended as the initial medical therapy (6, 7, 9). The GH receptor antagonist pegvisomant is recommended for patients who do not achieve biochemical control on SRLs (7, 9), although, owing to its tumor-independent mechanism of action, monitoring of tumor size by magnetic resonance imaging (MRI) is recommended (6). Cabergoline, a long-acting dopamine agonist, may also be considered for patients with mild GH and IGF-I elevations after surgery, or as an add-on therapy to fg-SRL therapy (6, 7, 9). Radiotherapy usually remains a final option (6, 7). Management of acromegaly is challenging; in one report involving more than 16 000 patients, despite surgery and first-line medical therapy, only 61.3% of patients achieved disease control (11). Therefore, as well as a patient-tailored, multidisciplinary approach, effective medical therapies are needed to optimize long-term outcomes for patients with acromegaly.

Pasireotide long-acting release (LAR) is a second-generation SRL approved by both the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) as a second-line medical therapy in patients with acromegaly (12, 13). Unlike the fg-SRLs (which preferentially bind to somatostatin receptor 2 [SST-2]), pasireotide binds to 4 of the 5 human SST receptors, with the highest affinity for SST-5 (14, 15). Notably, SST-2 and SST-5 are the main 2 subtype receptors expressed on somatotropinomas (16). In a randomized, double-blind, phase 3 study in medically naïve adult patients with active acromegaly, pasireotide demonstrated superior efficacy to octreotide, with suppression of GH (using an upper limit of normal [ULN] of 2.5 $\mu\text{g/L}$) and normalization of IGF-I maintained for up to 25 months (17, 18). Furthermore, in a crossover extension to the study, many patients who did not respond to octreotide achieved biochemical control after switching to pasireotide (19). In another randomized phase 3 study (the PAOLA trial), pasireotide was superior to fg-SRLs in achieving biochemical control (GH <2.5 $\mu\text{g/L}$ and normal age-adjusted IGF-I levels) in patients who had received octreotide or lanreotide for at least 6 months prior to the study (20). In the PAOLA study extension, continued treatment with pasireotide allowed patients to maintain biochemical control (GH <1.0 $\mu\text{g/L}$) for ~5.8 years (21). In both trials, the safety profile for pasireotide was manageable, with hyperglycemia being the most common adverse event (AE), as expected based on the mechanism of action (17, 20).

There remains, however, a real need for long-term efficacy and safety data for pasireotide in a real-life setting. To this end, we present here a retrospective analysis of prospectively collected efficacy and safety data from patients at a single center who received pasireotide, with 14 years of treatment experience.

Methods

Patients

Patients were male or female, aged ≥ 18 years with acromegaly, and were included in a clinical trial of pasireotide at our center (CSOM230C2305, CSOM230C2402 [PAOLA], CSOM230C2413, CSOM230B2219). All patients who completed the clinical trials and were judged by the investigator to be benefiting from treatment were enrolled in a rollover study (CSOM230B2412) and continued treatment with pasireotide.

All studies were approved by the institutional review board/ethics committee of Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, and patients provided written informed consent to participate in the parental studies and further informed consent to participate in the rollover study. A retrospective analysis was performed using our prospectively maintained database relating to all patients from our center who had received pasireotide, including data from the parental studies and the rollover study.

Study Design and Assessments

During the parental studies, drug assignment and adjustments, efficacy parameter assessments, and safety monitoring were performed according to each study's protocol. Briefly, pasireotide LAR, administered by monthly intramuscular injection, was started at 40 or 60 mg, depending on the study protocol. Patients on the 40 mg dose who did not reach control criteria could have their dose up-titrated to 60 mg, and the dose could be down-titrated to 40 or 20 mg at any time in case of intolerance or AE. Patients entering the rollover study continued to receive the same dose of pasireotide LAR monotherapy (20, 40 or 60 mg). During the rollover study, further dose adjustments and efficacy (GH, IGF-I, and tumor volume) and safety (monitoring of AEs, fasting plasma glucose [FPG], glycated hemoglobin [HbA_{1c}], electrocardiogram, and ultrasound) assessments were performed at the investigators' discretion, as in a real-life setting. All patients were followed up for safety evaluations at 1 to 3 months after the last dose of pasireotide, depending on the study design. For this study, biochemical control was defined as age-adjusted IGF-I \leq ULN. All assessments were performed in patients with pasireotide monotherapy; if cabergoline or pegvisomant was administered in combination, last observation values were considered before combination therapy was initiated.

Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL) and acromegaly symptoms were evaluated prospectively during the parental studies. AcroQoL scores vary from 0 to 100, with lower scores corresponding to more impact in quality of life (22). Acromegaly symptoms (headache, perspiration, arthralgia, fatigue, and paresthesia) were classified in absent (0), mild (1), moderate (2) or severe (3). All points were summed giving a final acromegaly symptoms score that varied from 0 (asymptomatic) to 15 (most symptomatic).

Statistical Analysis

Data are presented descriptively as percentages for categorical variables and mean (\pm SD) and median (range, when specified) for continuous variables. Correlations were performed using the Pearson or Spearman test, and categorical variables were compared using a Fisher exact test or chi-squared test as appropriate. Numerical variables were compared with a Student *t* test or Mann-Whitney test as applicable. Data before and after treatment were compared using a paired Student *t* test or Wilcoxon as appropriate. A *P* value of <.05 was considered significant.

Role of the Funding Source

The funder of the parental (Novartis) and rollover (Novartis and, later, Recordati Rare Diseases) studies contributed to the study design. Novartis and, later, Recordati Rare Diseases funded the continued supply of pasireotide during the rollover study (CSOM230B2412). The funder

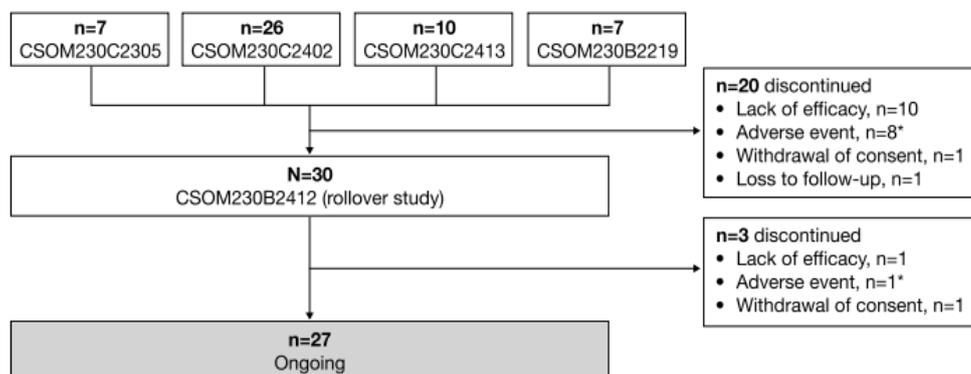


Figure 1. Patient disposition. *Hyperglycemia, n=6 (n=1 serious AE); renal function deterioration, n=1; venous thromboembolism, n=1 (serious AE); GH deficiency, n=1 (the patient had IGF-I below the lower limit of normal that continued after dose reduction, and as the protocol did not permit further dose adjustments, the patient had to be excluded).

(Recordati Rare Diseases) also paid for the services of a professional medical writer, who provided editorial support in developing the outline and subsequent drafts of the manuscript.

Results

Patient Disposition

Our first patient started treatment with pasireotide LAR in November 2008. In total, 50 patients were included in the parent studies (Fig. 1). Thirty patients then entered the rollover study. At data cutoff (June 2022), 27 (52.9%) patients were still receiving pasireotide and 23 (47.1%) had discontinued treatment.

Demographics and Baseline Measurements

A similar proportion of male and female patients were included in the analyses, with a median (range) age of 40 (17-67) years at diagnosis (Table 1). In total, 44% of patients were diabetic and 48% had received prior surgery (Table 1). Before initiating pasireotide in the parent studies, most patients (88%) had been treated with an fgSRL, as monotherapy or in combination with cabergoline or pegvisomant, without achieving biochemical control.

Exposure

Median (range) duration of pasireotide exposure for all patients was 58 (3-137) months. For patients still receiving pasireotide at data cutoff (n=27), median (range) exposure was 109 (46-137) months. For patients with controlled IGF-I at the last observed visit (LOV), median (range) exposure was 109 (9-137) months, and for patients with uncontrolled IGF-I at the LOV, it was 12 (3-65) months.

In all patients, mean (SD) starting dose was 44.0 (8.1) mg (median 40; range, 40-60), which increased to 49.1 (10.1) mg (median 40; range, 40-60) and 53.3 (10.8) mg (median 60; range, 20-60) at months 6 and 12, respectively (Fig. 2). Mean (SD) last recorded dose was lower, at 42.0 (17.3) mg (median 40; range, 20-60). In patients with controlled IGF-I at the LOV, mean (SD) dose changed from 43.0 (7.2) mg (median 40; range, 40-60) at the start to 45.2 (8.9) mg (median 40; range, 40-60) and 50.9 (11.9) mg (median 60; range, 20-60) at months 6 and 12, respectively. Mean (SD) last

recorded dose was lower, at 30.4 (14.0) mg (median 20; range, 20-60). Pasireotide dose at LOV did not correlate with pretreatment GH or IGF-I levels (data not shown).

Efficacy

Biochemical control

Of all patients, 27/50 (54%) achieved IGF-I \leq ULN at their last visit while receiving pasireotide (Fig. 3). After 3 months of treatment, 15/50 (30%) patients were controlled, and after 12 months, 14/50 (28%) were controlled (intention-to-treat analysis, where missing patient data are considered uncontrolled). In total, 12 patients who were controlled at 3 months remained controlled after 12 months of treatment.

Median (range) IGF-I decreased over time, reaching 1.0 (0.2-5.2) \times ULN in all patients at the LOV (Fig. 4A). In patients with controlled IGF-I at the LOV, median (range) IGF-I reached 0.7 (0.2-1.1) \times ULN (Fig. 4A). In patients with uncontrolled IGF-I at the LOV, median (range) IGF-I was 1.8 (1.2-5.2) \times ULN.

Median (range) GH also decreased over time, reaching 1.2 (0.1-85.5) ng/mL in all patients at the LOV (Fig. 4B). In patients with controlled IGF-I at the LOV, median (range) GH was 0.6 (0.1-5.9) ng/mL (Fig. 4B). In patients with uncontrolled IGF-I at the LOV, median (range) GH was 3.6 (0.8-85.5) ng/mL.

Tumor volume

Largest tumor diameter significantly decreased from a mean (SD) of 1.4 (0.7) cm before pasireotide treatment to 1.0 (0.9) cm after pasireotide treatment in 24 patients with available data at both time points ($P = .002$). Mean (SD) tumor volume decreased from 7.4 (7.2) to 5.7 (9.8) cm^3 ($P < .001$) in 16 evaluable patients. Of these 16 patients, 10 (62%) showed a significant reduction in tumor volume ($>25\%$), 6 of whom (38%) had a reduction of more than 50%; 3 (19%) had no change, and 3 (19%) experienced an increase of $>25\%$ (Fig. 5). Of the patients with an increase in tumor volume, 2 patients were biochemically controlled, and the third patient was completely resistant to pasireotide treatment (as to fg-SRL) and discontinued from the study after 10 months.

Table 1. Patient demographic, clinical, laboratory, and imaging data at diagnosis and prior to starting Controlled patients (pasireotide LAR)

	All patients (n = 50) ^a	Controlled patients (n = 27) ^{a,b}	Uncontrolled patients (n = 23) ^a	P value, controlled vs uncontrolled
Sex, n (%)	22 (44)	12 (44)	10 (43)	.586
Male	28 (56)	15 (56)	13 (57)	
Female				
At diagnosis				
Median age, years (range)	40 (17-67)	40 (17-67)	42 (20-62)	.823
Median GH, ng/mL (range)	21.1 (1-346)	20.7 (1-120)	21.6 (6-346)	.315
Median IGF-I, \times ULN (range)	3.0 (1.1-8.1)	3.2 (1.1-8.1)	3.0 (1.3-6.6)	.825
Median largest tumor diameter, cm (range)	n = 42 2.3 (0.8-4.6)	n = 24 2.1 (0.8-4.5)	n = 18 2.6 (1.1-4.6)	.02
Median tumor volume, cm ³ (range)	n = 36 16.5 (0.3-104.6)	n = 20 14.1 (0.3-103.0)	n = 16 26.9 (2.0-104.6)	.049
T2 signal, n (%)	n = 15	n = 7	n = 8	.619
Iso-/hyperintense	7 (47)	4 (57)	3 (37)	
Hypointense	8 (53)	3 (43)	5 (63)	
Before study entry				
Weight, kg (range)	85 (58.5-143.7)	81 (58.5-113)	85 (69.1-143.7)	.247
Body mass index, kg/m ² (range)	29.8 (21.7-48)	28.7 (21.7-36.8)	31 (23.2-48)	.06
Median GH, ng/mL (range)	4.0 (0.4-196)	3.3 (1.5-84)	4.9 (0.4-196)	.09
Median IGF-I, \times ULN (range)	2.4 (1.3-5.2)	2.3 (1.3-5.2)	2.8 (1.3-4.9)	.142
Median FPG, mg/dL (range)	104.4 (84.6-160.2)	102.6 (84.6-144)	108.0 (91.8-160.2)	.407
Median HbA _{1c} , % (range)	5.9 (4.5-7.9)	5.7 (4.5-7.6)	6.1 (5.1-7.9)	.036
Diabetic, ^c n (%)	22 (44)	10 (37)	12 (52)	.393
Concomitant medications for hyperglycemia, n (%)	19 (38)	8 (30)	11 (48)	.247
Prior surgery, n (%)	35 (70)	21 (60)	14 (40)	.272
Prior radiotherapy, n (%)	3 (6)	1 (4)	2 (9)	.588

^aUnless otherwise specified.

^bOne patient with IGF-I 1.055 \times ULN was considered controlled in the context of this real-life setting.

^cDefined as ≥ 1 of the following: FPG ≥ 126 mg/dL, HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, and receiving medication for hyperglycemia.

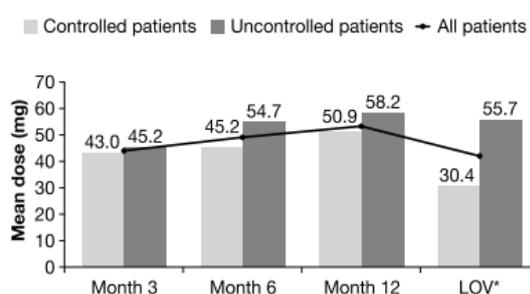


Figure 2. Mean pasireotide LAR dose over time in all patients and in those with controlled or uncontrolled IGF-I at the last observed visit. *Median (range) duration of pasireotide exposure was 58 (3-137) months.

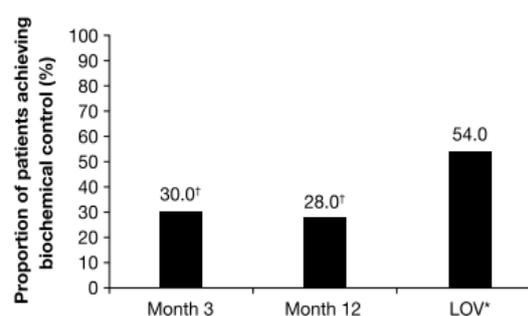


Figure 3. Proportion of patients achieving biochemical control over time. *Median (range) duration of pasireotide exposure was 58 (3-137) months; [†]Intention-to-treat analysis.

Acromegaly symptoms

Median acromegaly symptoms score before pasireotide initiation was 4 (0-12), with arthralgia and fatigue being the symptoms with higher median scores. Symptoms significantly improved after treatment, with the median score reducing to 2 (0-8) ($P < .001$). At baseline, acromegaly symptoms scores were similar between patients that were ultimately controlled

and uncontrolled with pasireotide (4 [0-12] vs 3 [0-11]; $P = .214$). After treatment, controlled patients had lower scores than uncontrolled ones (0 [0-6] vs 2 [0-8]; $P = .021$).

Quality of life

Median AcroQoL at baseline in the whole series was 59.1 (14.8-94.31), which did not improve with treatment (60.2

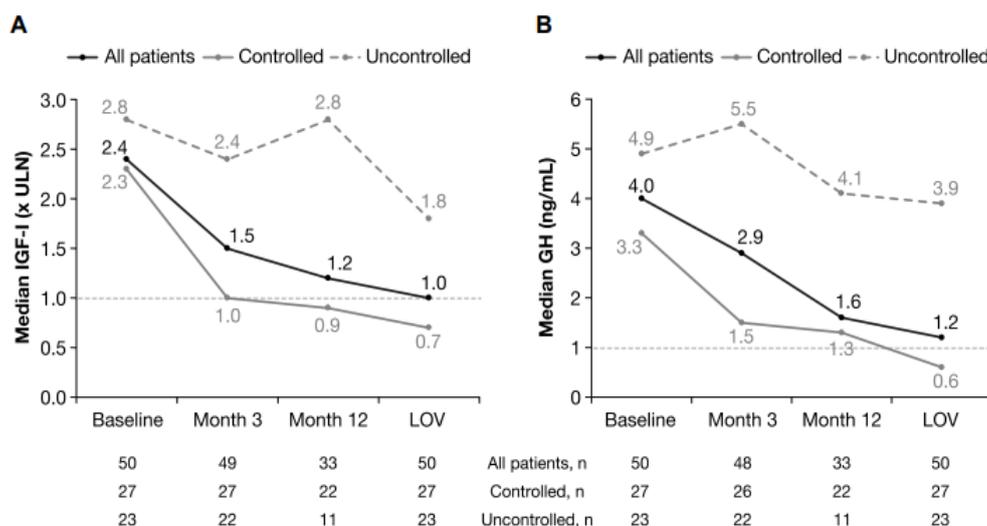


Figure 4. Median A) IGF-I and B) GH levels over time in all patients and in those with controlled or uncontrolled IGF-I at the last observed visit. Dotted horizontal lines indicate ULN. Median (range) duration of pasireotide exposure was 58 (3-137) months in all patients.

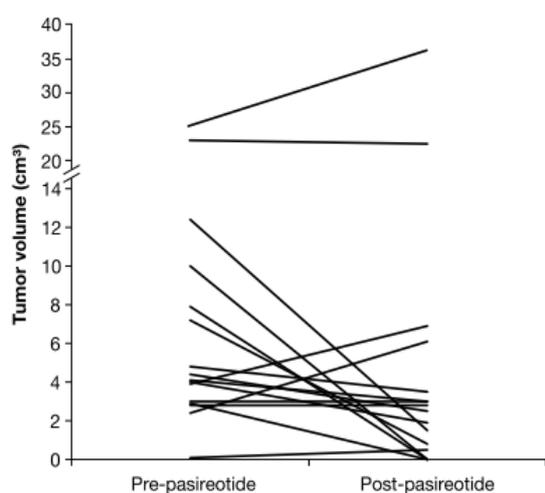


Figure 5. Tumor volume before and after treatment with pasireotide.

[4.5-98.9] after treatment; $P = .722$). Analyzing separately patients that were not controlled, it was observed that AcroQoL remained stable (55.1 [14.8-94.3] to 55.1 [4.54-98.9]). On the other hand, in patients that were controlled, AcroQoL increased from 62.5 (30.7-89.8) to 65.3 (26.1-89.8).

Predictors of response

Controlled and uncontrolled patients were similar with respect to sex, age, GH, IGF-I, and MRI T2 signal at diagnosis. However, patients who were controlled with pasireotide had smaller tumors at diagnosis (14.9 vs 26.8 cm³; $P = .049$). GH values before starting pasireotide were numerically lower in controlled vs uncontrolled patients (3.3 vs 4.9 mg/dL; $P = .09$), whereas IGF-I values were similar in both groups (2.3 vs 2.9 × ULN; $P = .142$). Weight at initiation of pasireotide was similar between controlled and uncontrolled patients, whereas controlled patients had lower body mass index (BMI)

with borderline significance ($P = .06$). Both weight and BMI were not associated with pasireotide dose.

Safety

Overall, pasireotide was generally well tolerated, with AEs mainly mild and manageable. No patient had an elevated QTc interval of >480 ms during follow-up, and no deaths were recorded. Of 29 patients with normal ultrasound at baseline, 6 (21%) developed biliary sludge and 3 (10%) cholelithiasis; 1 patient who developed cholelithiasis subsequently required surgery. Of 6 patients with biliary sludge at baseline, 1 developed cholelithiasis and required surgery.

Glucose metabolism

Median FPG levels increased from baseline at month 1, then gradually decreased and remained lower than the initial peak with long-term follow-up (Fig. 6A). HbA_{1c} levels also increased early during pasireotide treatment, then decreased to month 12; however, levels were elevated again at the LOV, particularly in uncontrolled patients (Fig. 6B).

Most patients were considered either prediabetic (FPG 100 to <126 mg/dL) or diabetic (FPG >126 mg/dL) at baseline (Table 2).

At the last post-baseline assessment, of patients who had normal FPG levels at baseline, 42.1% and 21.1% had prediabetic and diabetic levels, respectively. Similar elevations were observed for HbA_{1c} (Table 3). At their last assessment, of patients with normal HbA_{1c} levels at baseline, 14.3% had an elevated level of 6.5% to 7.0% and 15.0% had HbA_{1c} of >7.0%.

Most hyperglycemic events were managed with concomitant medication. The proportion of patients receiving medication for hyperglycemia increased from baseline (38%, $n = 19/50$) to the LOV (72%, $n = 36/50$). At baseline, 52.6% ($n = 10/19$) were receiving 1 treatment and 47.4% ($n = 9/19$) were receiving 2 or more, most commonly including metformin (94.7%) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor (21.1%). All 19 patients continued to receive antidiabetic medication, and all but one had either a dose increase or additional medication

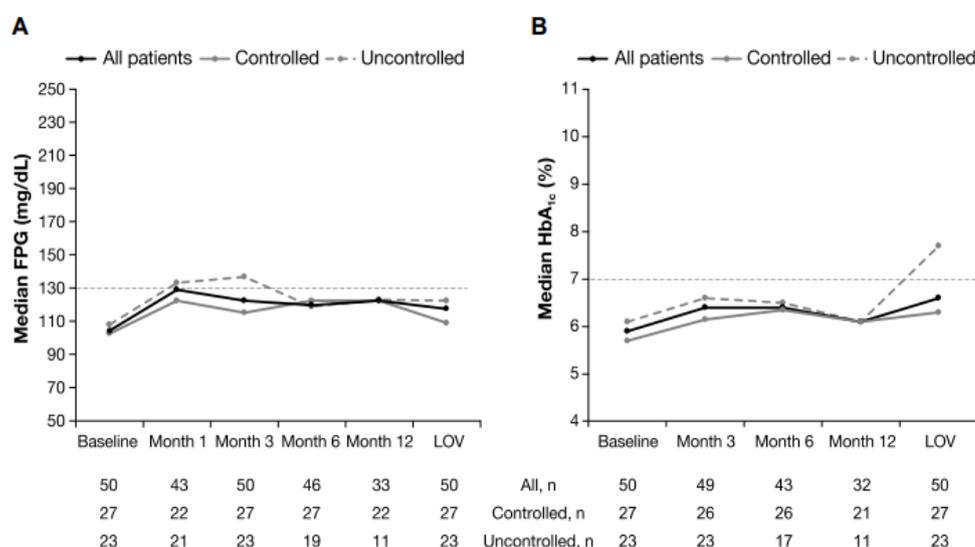


Figure 6. Median levels of A) FPG and B) HbA_{1c} in all patients and in those with controlled or uncontrolled IGF-1 over time. Horizontal dotted lines indicate target values for glycemic control: 130 mg/dL for FPG and 7% for HbA_{1c}.

Table 2. Shifts in FPG from baseline to last post-baseline value while receiving pasireotide LAR

Baseline FPG, n (%)	Last post-baseline value, n (%)		
	<100 mg/dL	100-<126 mg/dL	≥126 mg/dL
<100 mg/dL	18 (35.3)	7 (38.9)	3 (16.7)
100-<126 mg/dL	26 (51.0)	6 (23.1)	13 (50.0)
≥126 mg/dL	6 (11.8)	1 (16.7)	5 (83.3)

Table 3. Shifts in HbA_{1c} from baseline to last post-baseline value while receiving pasireotide LAR

Baseline HbA _{1c} , n (%)	Last post-baseline value, n (%)			
	<5.7%	5.7-<6.5%	6.5-7.0%	>7.0%
<5.7%	20 (41.2)	5 (25.0)	3 (14.3)	3 (15.0)
5.7-<6.5%	20 (39.2)	1 (5.0)	6 (30.0)	7 (35.0)
≥6.5%	10 (19.6)	0	1 (10.0)	9 (90.0)

added to their regimen during pasireotide treatment; at the LOV post-pasireotide, 10.5% (n = 2/19) were managed on 1 treatment and 89.5% (n = 17/19) were receiving 2 or more, most commonly including metformin (84.2%), DPP-4 inhibitor (47.4%), sulfonylurea (42.1%), insulin (42.1%), and liraglutide (26.3%). The most common combinations (n ≥ 3) were metformin plus DPP4 inhibitor plus sulfonylurea (n = 5) and metformin plus insulin (n = 3). Of 31 patients not receiving antidiabetic medication at baseline, 17 (54.8%) initiated medication during pasireotide treatment. At the LOV, most patients were receiving a combination of 2 or more medications (70.6%, n = 12/17). The most common therapies received (n ≥ 2) were metformin plus DPP-4 inhibitor (n = 7) and DPP-4 inhibitor alone (n = 4). Of note, insulin was started in

8 patients, 3 of whom were not receiving any medication at baseline.

In 6 patients, pasireotide was discontinued due to hyperglycemia. None of them had normal IGF-1; however, in 3 patients pasireotide was interrupted very early after initiation and there was no time to evaluate biochemical response.

Of the 23 patients who discontinued pasireotide treatment, 11 (47.8%) were still receiving medication for hyperglycemia at the last follow-up after exclusion; 10 of these patients had been receiving antidiabetic medication since baseline. Both median FPG and HbA_{1c} levels in these 23 patients increased from baseline to LOV (P = .018 and P = .001, respectively), then returned to baseline levels following discontinuation (Fig. 7).

Risk factors for developing hyperglycemia

Age and pretreatment glucose, HbA_{1c}, and IGF-I levels positively correlated with glucose and HbA_{1c} levels during treatment with pasireotide and at the LOV; on the other hand, weight and BMI did not correlate with those parameters (except for BMI with HbA_{1c} levels at 6 and 12 months) (Table 4). However, sex, age, diabetic status, and glucose and HbA_{1c} levels at study entry were similar irrespective of whether adjustment or initiation of antidiabetic medication was necessary (data not shown). A positive familial history of diabetes was not associated with glucose and HbA_{1c} increase during treatment.

Discussion

This analysis reports the efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly initially enrolled in clinical trials, some of whom then continued in a rollover study to receive pasireotide in a real-life setting for more than 11 years of continuous exposure, with up to 14 years of experience overall. To our knowledge, this analysis, based on our single-center results, reports the longest follow-up of patients with acromegaly treated with pasireotide to date. In this cohort, 54% of patients showed IGF-I normalization with pasireotide

treatment. Importantly, symptoms of acromegaly improved in the whole cohort and quality of life improved in patients who were controlled.

Our findings extend the observations previously reported in clinical trials. According to our results at the LOV, GH and IGF-I levels carried on decreasing over time with continued pasireotide treatment. As such, a larger proportion of patients achieved biochemical control (defined as IGF-I \leq ULN) at the LOV than after the first 12 months (54% vs 28%), indicating that the clinical benefit of pasireotide is maintained and can be further improved with long-term use. Although many patients may experience improvements in GH and IGF-I levels during the first few months of pasireotide treatment, further improvements—and, indeed, the strongest response to treatment—may occur after extended periods of time. A similar observation was also reported in a retrospective study of 19 acromegaly patients treated with pasireotide for a mean of 50 months (23), whereby 11 patients achieved IGF-I normalization within 12 months of treatment and a further 6 patients had IGF-I normalization after 12 months.

Patients with controlled IGF-I at the LOV presented with smaller tumors and tended to have lower GH values before starting pasireotide treatment. No other predictive factors of drug response were identified in this study. Notably, this series of patients was composed mainly of patients who were previously nonresponsive to fg-SRLs. Therefore, baseline observations, particularly pretreatment GH and IGF-I values, were likely influenced by previous treatment in most patients, which may have biased their value as a predictor of response to pasireotide.

Our data also support the previously reported benefits of pasireotide in reducing tumor volume (24), showing improvements in many patients receiving long-term treatment. Most patients had significant reductions in tumor volume, with an increase seen in only 3 patients. In contrast to findings from Coopmans et al (25), we did not observe an association between adenoma T2 signal and response to pasireotide. In our study, we used data available from the MRI reports, which were not evaluated by the same radiologist and did not always specify the signal intensity of the adenomas; therefore, this information was missing for most patients. These factors may account for the differences in our findings.

Consistent with previous studies of pasireotide, hyperglycemia was common but mostly mild and manageable. In total, 6 patients discontinued treatment as a result. With long-term follow-up, FPG levels remained below the peak observed early during pasireotide treatment. However, there was an increase

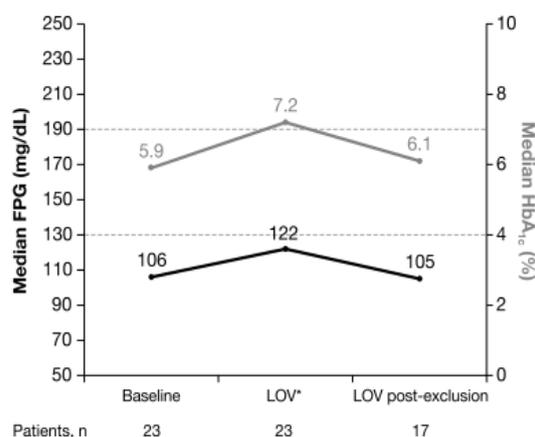


Figure 7. Median levels of FPG and HbA_{1c} in patients who discontinued pasireotide treatment during the follow-up period. Horizontal dotted lines indicate target values for glycemic control: 130 mg/dL for FPG and 7% for HbA_{1c}. *Median (range) duration of pasireotide exposure was 12 (3–128) months.

Table 4. Correlations (*r*) between age, pretreatment glucose, HbA_{1c}, and IGF-I with glucose and HbA_{1c} during treatment

		Age	Glucose	HbA _{1c}	IGF-I	Weight	BMI
Glucose	1 month	0.366 ^a	0.639 ^b	0.638 ^b	0.385 ^a	0.154	0.075
	3 months	0.269	0.715 ^b	0.610 ^b	0.388 ^b	0.039	0.185
	6 months	0.466 ^b	0.489 ^b	0.326 ^a	0.139	0.010	0.091
	12 months	0.338	0.573 ^a	0.373 ^a	0.587 ^b	0.016	0.255
	LOV	0.406 ^b	0.399 ^b	0.366 ^b	0.323 ^a	0.044	0.119
HbA _{1c}	3 months	0.333 ^a	0.602 ^b	0.795 ^b	0.370 ^b	0.095	0.262
	6 months	0.329 ^a	0.544 ^b	0.821 ^b	0.322 ^a	0.029	0.302 ^a
	12 months	0.197	0.471 ^b	0.837 ^b	0.458 ^b	0.147	0.513 ^b
	LOV	0.391 ^b	0.381 ^b	0.554 ^b	0.279	0.035	0.220

^a*P* < .05.

^b*P* < .01.

in HbA_{1c} levels at the LOV to similar levels seen at month 3. We also documented an increase in the number of concomitant medications received for the management of hyperglycemia. In line with previous findings, older patients and those with higher pretreatment IGF-I levels showed higher glucose and HbA_{1c} levels during pasireotide treatment (26, 27). Patients with diabetes or elevated FPG or HbA_{1c} at baseline were also more likely to have hyperglycemia requiring medication at the LOV. Understanding the factors associated with an increased risk of developing hyperglycemia is important in effectively monitoring and managing patients. A recent study showed that both short- and long-term treatment with pasireotide are associated with significant reduction in the insulinogenic index and the disposition index, indicating that one mechanism that pasireotide leads to worsening of glycemic control involves impaired insulin secretion (27). This confirms previous findings in healthy individuals which showed that pasireotide induced inhibition of insulin, glucagon, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide secretion, which were responsible for glucose increase (28). At our center, we recommend a rigorous routine of monitoring blood glucose and management with antidiabetic medications, focusing on metformin and/or incretin-based therapy. Nevertheless, insulin treatment is necessary in selected cases (in our series, it was started in 8 patients). The benefit of biochemical control should be weighed against the risks/burden of insulin therapy in these patients, especially if other drugs such as pegvisomant or cabergoline could be used.

Importantly, for patients who initiated antidiabetic medication during treatment with pasireotide, medication was no longer required and glucose and HbA_{1c} levels were normalized following pasireotide discontinuation, supporting the clinical data showing that pasireotide-associated hyperglycemia is reversible upon treatment discontinuation (26).

The development of gallstones is a recognized AE associated with the long-term use of SRLs and has been frequently reported in clinical studies (17, 20, 21). It was therefore unsurprising for more patients to develop cholelithiasis with long-term treatment. Ultrasonic examination of the gallbladder at 6- to 12-month intervals is recommended (13). Pasireotide was also shown to have a modest QT-prolonging effect in a healthy-volunteer study (29); however, in our long-term follow-up, no patient developed QTc >480 ms. As stated in the label, pasireotide should be used with caution in patients at risk of developing QT prolongation, and monitoring of the QTc interval is advised (13).

We acknowledge the limitations of this analysis, including the relatively small sample size representing the findings from a single center. The inclusion of patients with prior radiotherapy may also have influenced our findings, although there were only 3 such patients, who had received radiotherapy more than 10 years before initiating pasireotide.

Given that <50% of patients receiving fg-SRLs achieve biochemical control, and that several biomarkers of response to these drugs have been determined, there has been a focus on an approach of personalized medical therapy (30). Our group developed a machine-learning model that considers several such biomarkers, which was able to predict response to fg-SRLs with 86.3% accuracy (31). We also proposed an algorithm for acromegaly management that takes into consideration predictors of response to fg-SRLs (such as SST, aryl hydrocarbon receptor interacting protein [AIP], and e-cadherin expression, adenoma T2 signal, and tumor cytokeratin

pattern) and predictive models (32). According to this algorithm, patients could be treated with fg-SRLs, pasireotide, or pegvisomant, depending on the odds of responding to each drug. Where biomarkers of response are unavailable, pasireotide could be considered as a first-line medical treatment, particularly for younger patients and those with a lower probability of glucose abnormalities, or those with large tumors given its antitumor effects (33). Patients with hyperintense T2-weighted MRI signals may also be suitable candidates (25).

Our findings support the long-term efficacy and safety of pasireotide therapy for the management of patients with acromegaly. Our experience of treatment with pasireotide for up to 14 years strengthens the evidence supporting pasireotide in achieving and maintaining long-term biochemical response in patients with acromegaly, with a clinically manageable safety profile.

Acknowledgments

We thank all the investigators, nurses, study coordinators, and patients who participated in the studies.

Funding

The parent studies and rollover study were funded by Novartis Pharma AG; as of July 12, 2019, pasireotide LAR is an asset of Recordati Rare Diseases. Financial support for medical editorial assistance was provided by Recordati Rare Diseases. We thank Rebecca Helson PhD, Mudskipper Business Ltd, for medical editorial assistance with this manuscript.

Author Contributions

All authors were involved in collecting and analyzing data. A data-sharing and kick-off meeting was held between M.G., N.V.M., and L.E.W., and an outline was prepared in collaboration with a professional medical writer based on interpretation provided by the authors. Each new draft of the manuscript subsequently prepared by the medical writer was reviewed and revised in line with direction and feedback from all authors. All authors approved the final version of the manuscript and made the final decision to submit.

Disclosures

M.G. has received speaker fees from Recordati Rare Diseases, Ipsen, Crinetics, and Novo Nordisk; attended advisory boards for Novo Nordisk, Recordati Rare Diseases, Ipsen, and Crinetics Pharmaceuticals; and is Associate Editor of the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. N.V.M. has received speaker fees from Novartis and Ipsen and attended advisory boards for Crinetics Pharmaceuticals. E.L. has received speaker fees from Ipsen. L.E.W. has received speaker fees from Novartis and Ipsen and attended advisory boards for Crinetics Pharmaceuticals. C.F., C.S., X.A., E.S., and J.M. have nothing to disclose.

Data Availability

De-identified participant data will be available on reasonable request.

References

- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017;110(7):411-420.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):25-39.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268-332.
- Colao A, Vandeva S, Pivonello R, et al. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):263-273.
- Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, et al. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:40.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951.
- Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667-678.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-248.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561.
- Antunes X, Ventura N, Camilo GB, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine*. 2018;60(3):415-422.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264.
- Recordati AG. Signifor LAR prescribing information. 2020. Accessed August 22, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203255s0081bl.pdf
- Recordati AG. Signifor, INN-pasireotide prescribing information. 2022. Accessed August 22, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/signifor-epar-product-information_en.pdf
- McKeage K. Pasireotide in acromegaly: a review. *Drugs*. 2015;75(9):1039-1048.
- Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: A novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) binding and a unique anti-secretory profile. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(5):707-716.
- Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):295-303.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791-799.
- Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Pituitary*. 2015;18(3):385-394.
- Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:16.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, 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(11):875-884.
- Colao A, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):583.
- Badia X, Webb SM, Prieto Luis, Lara Nuria. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:13.
- Akirov A, Gorshtein A, Dotan I, et al. Long-term safety and efficacy of long-acting pasireotide in acromegaly. *Endocrine*. 2021;74(2):396-403.
- Coopmans EC, van der Lely AJ, Schneiders JJ, Neggers SJMM. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):425-426.
- Coopmans EC, El-Sayed N, Erler NS, et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595-605.
- Gadelha MR, Gu F, Bronstein MD, et al. Risk factors and management of pasireotide-associated hyperglycemia in acromegaly. *Endocr Connect*. 2020;9(12):1178-1190.
- Wolf P, Dormoy A, Maione L, et al. Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR. *Endocr Connect*. 2022;11(12):e220296.
- Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3446-3453.
- Breitschaft A, Hu K, Darstein C, et al. Effects of subcutaneous pasireotide on cardiac repolarization in healthy volunteers: a single-center, phase I, randomized, four-way crossover study. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(1):75-86.
- Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89-R100.
- Wildemberg LE, da Silva Camacho AH, Miranda RL, et al. Machine learning-based prediction model for treatment of acromegaly with first-generation somatostatin receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):2047-2056.
- Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(6):101679.
- Gadelha MR, Wildemberg LE, Kasuki L. The future of somatostatin receptor ligands in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):297-308.

2 - Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly

N V Marques *et al.*

12:10

e230155

RESEARCH

Long-term, real-world experience of pasireotide dose reduction in patients with acromegaly

Nelma Veronica Marques¹, Luiz Eduardo Arondi Wildemberg¹ and Monica R Gadelha¹

Neuroendocrinology Research Center, Endocrinology Section, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence should be addressed to M R Gadelha: mgadelha@hucff.ufrj.br

Abstract

Pasireotide long-acting release is effective in achieving biochemical control and reducing tumour volume in patients with acromegaly inadequately controlled by first-line therapy. As part of a long-term, real-world study at our centre, 20 of 50 patients receiving pasireotide benefited from a reduction in pasireotide dose. Pasireotide reduced insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels to below the upper limit of the normal range, with some patients responding within 1–3 months of treatment ($n = 11$) and others after ≥ 4 months ($n = 9$). Following pasireotide dose reduction, IGF1 levels showed a mild increase but remained within the normal range after a median of 39 months in the early responders and 17 months in the late responders. Glucose and glycated haemoglobin levels decreased following dose reduction. Identifying patients who may benefit from a reduction in pasireotide dose warrants further research as it may improve the management of pasireotide-associated hyperglycaemia in susceptible patients.

Significance statement: Patients with acromegaly often need medical therapy for extended periods of time, and pasireotide is an effective, long-term treatment option. However, pasireotide may increase blood glucose levels in some patients, such as those with pre-existing diabetes. In this single-centre study, we show that following dose reduction of pasireotide over time, patients with acromegaly maintained their biochemical response (IGF1 < ULN) and had improved glycaemic control. As such, dose reductions may be an effective, personalised treatment approach for managing some patients receiving long-term pasireotide therapy and could allow patients to achieve early and long-term biochemical control while minimising adverse drug effects.

Key Words

- ▶ acromegaly
- ▶ pasireotide
- ▶ long-term
- ▶ hyperglycaemia
- ▶ dose reduction

Endocrine Connections
(2023) 12, e230155

Introduction

Pasireotide long-acting release is a multireceptor-targeted somatostatin receptor ligand (SRL) approved to treat adult patients with acromegaly (1). In patients, this second-generation SRL has been shown to be effective in normalising insulin-like growth factor 1 (IGF1) levels that are inadequately controlled by octreotide or lanreotide (2). Long-term outcomes from clinical studies have demonstrated effective and consistent biochemical control with pasireotide for up to 304 weeks of treatment (3). Moreover, approximately 38% of patients showed

significant tumour volume reduction (4). Recently, Coopmans *et al.* (5) reported a significant increase in the T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) signal of adenomas in acromegaly patients treated with pasireotide. This increase was generally found when there was cystic degeneration, necrosis or both, suggesting, according to the authors, an antitumour effect of pasireotide (5). They also described successful dose reduction in two patients because of substantial IGF1 reduction (5).



Herein, we present a retrospective analysis of a subset of patients who received long-term treatment with pasireotide, who maintained their biochemical response and had improved glycaemic control following dose reduction of pasireotide.

Materials and methods

Data, including growth hormone (GH), IGF1 and tumour parameters, from a prospectively maintained database of patients in clinical studies with pasireotide (parental studies: CSOM230C2305 (6), CSOM230C2402 (7), CSOM230C2413 (8), CSOM230B2219 (9); rollover study: CSOM230B2412) were evaluated. Patients who completed the clinical studies and were judged by the investigator to be benefiting from treatment were enrolled in the rollover study and continued treatment with pasireotide in a real-life setting. All studies were approved by the institutional review board/ethics committee of Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, and patients provided written informed consent to participate in the parental studies and additionally for the rollover study.

In the parental studies, dose adjustments and efficacy and safety assessments were performed according to each protocol. In the rollover study, these were performed at the investigators' discretion. During the rollover, in our centre, pasireotide dose was reduced in patients with IGF1 levels in the lower half of the normal range and those with IGF1 levels in the upper half, but glucose control was intended for the latter. There was no specific threshold that indicated dose reduction in these cases; patients were evaluated individually, weighing the risks and benefits of the adjustment. IGF1 was measured by the central laboratory during parental studies using different assays described in the respective studies, and during the rollover study, it was measured locally using a chemiluminescence assay kit (IMMULITE; DPC – Diagnostic Products Corp., Inc., Los Angeles, CA, USA), therefore we reported IGF1 levels as a relation to the upper limit of normal (\times ULN). For this analysis, biochemical control was considered as IGF1 levels $\leq 1.0 \times$ ULN. Numerical variables are expressed as median (range) and were compared by Mann–Whitney test. A *P* value of <0.05 was considered significant.

Results

Of 50 patients treated with pasireotide at our centre, 27 had IGF1 control (IGF1 ≤ 1.0 ULN) with pasireotide,

and in 20 of these, dose reduction was possible. In these 20 patients, the median age at diagnosis was 39 (17–67) years and the male-to-female ratio was balanced (Table 1). The median IGF1 concentration before starting pasireotide treatment was 2.4 (1.3–5.2) \times ULN. Eight patients were diabetic at baseline, defined by baseline fasting glucose ≥ 126 mg/dL, glycated haemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$ or receiving medication for hyperglycaemia. Nine patients had undergone transsphenoidal surgery before pasireotide treatment. Most patients had been treated with first-generation SRLs and/or cabergoline without achieving biochemical control.

Patients received pasireotide treatment for 6 months to 11 years (median follow-up 9 years) before dose reduction. Starting doses were 40 mg ($n=17$) or 60 mg ($n=3$), with 16 patients being ultimately treated with 20 mg and 4 patients with 40 mg. For this analysis, patients were divided into two subsets: long-term responders, who achieved IGF1 \leq ULN after ≥ 4 months of pasireotide treatment ($n=9$; median time to IGF1 normalisation 9 (6–54) months), and early responders, who achieved IGF1 \leq ULN within the first 3 months, when the first IGF1 evaluation was performed in most cases ($n=11$). Most patients showed a progressive reduction in IGF1 levels (Fig. 1), including early responders. Median IGF1 levels decreased from 2.16 \times ULN at baseline to 0.49 \times ULN before pasireotide reduction ($P < 0.001$) and after dose reduction it increased to 0.66 \times ULN ($P=0.081$ compared with IGF1 values before reduction) (Fig. 2). Early and late responders did not differ in respect to sex, age at diagnosis, impaired glucose metabolism (diabetes, impaired fasting glucose or glucose tolerance), GH and IGF1 levels at diagnosis or before pasireotide treatment and tumour volume at diagnosis.

Among early responders, nine patients started on 40 mg and two started on 60 mg. Pasireotide dose was reduced to 20 mg in all patients, and IGF1 remained within normal limits for a median of 39 months (7–120) after dose reduction. Median IGF1 levels were 0.42 (0.27–0.88) and 0.69 (0.18–0.97) \times ULN before and after dose reduction, respectively. For example, in patient #13, IGF1 levels were 1.66 \times ULN before starting pasireotide and 0.94 \times ULN after 1 month of treatment. IGF1 levels progressively decreased, and after 114 months, they were 0.58 \times ULN when pasireotide dose was reduced to 40 mg (Fig. 3A). As IGF1 was maintained at the same level, the dose was further reduced to 20 mg, with IGF1 remaining stable (last observed IGF1 after 7 months on 20 mg was 0.70 \times ULN). This patient did not display

Table 1 Patient demographics at baseline.

Patient number	Age at diagnosis, years	Gender	Diabetic at baseline ^a	Prior surgery	Prior radiotherapy	Treatment prior to pasireotide	IGF1 prior to starting pasireotide, × ULN	Completed clinical trial
1	38	M	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	1.9	CSOM230C2402 (7)
2	54	F	N	N	N	Octreotide LAR	3.0	CSOM230C2402 (7)
3	33	M	Y	N	N	Octreotide LAR	3.1	CSOM230C2402 (7)
4	25	F	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	1.7	CSOM230C2402 (7)
5	23	M	Y	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	2.2	CSOM230C2402 (7)
6	42	M	Y	Y	N	Octreotide LAR	2.3	CSOM230C2402 (7)
7	44	M	N	Y	N	Octreotide LAR	2.0	CSOM230C2305 (6)
8	48	F	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	2.7	CSOM230C2402 (7)
9	45	M	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	3.5	CSOM230B2219 (9)
10	35	F	Y	Y	N	Octreotide LAR	2.5	CSOM230C2402 (7)
11	20	M	N	Y	N	Octreotide LAR	1.4	CSOM230C2402 (7)
12	34	F	Y	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	1.8	CSOM230C2402 (7)
13	21	M	N	Y	N	Octreotide LAR	1.7	CSOM230C2402 (7)
14	31	F	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	1.3	CSOM230C2402 (7)
15	61	F	Y	N	N	–	5.2	CSOM230C2305 (6)
16	49	F	N	Y	N	–	2.4	CSOM230C2305 (6)
17	57	M	Y	Y	N	–	1.6	CSOM230C2305 (6)
18	67	F	Y	N	N	Octreotide LAR + cabergoline	1.4	CSOM230C2413 (8)
19	17	M	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	2.2	CSOM230B2219 (9)
20	39	M	N	Y	N	Octreotide LAR + cabergoline	3.4	CSOM230B2219 (9)

Bold indicates late responders (after ≥4 months of treatment).

^aDefined as baseline glucose ≥ 126 mg/dL, HbA1c ≥ 6.5% or receiving medication for hyperglycaemia.

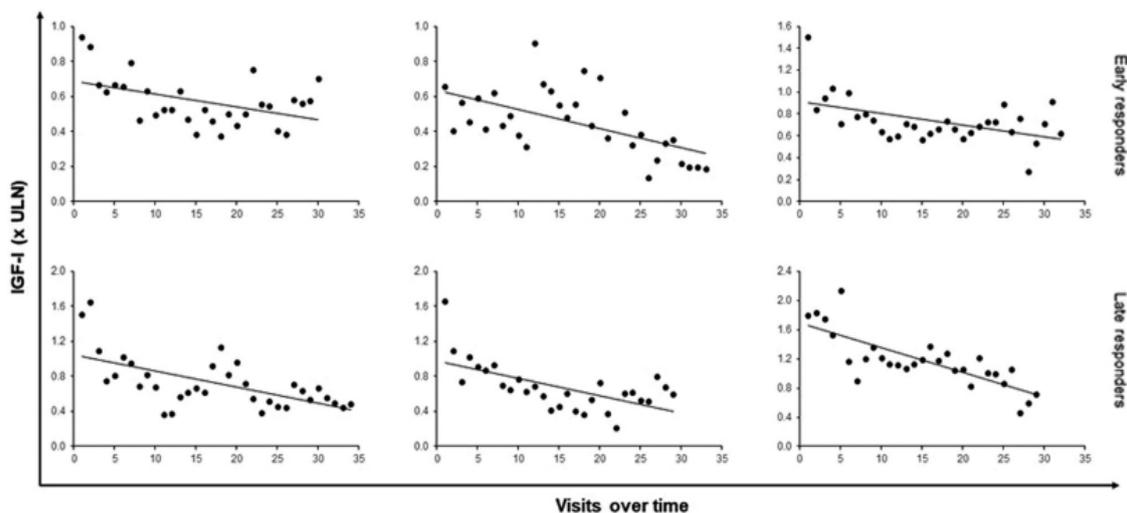
F, female; LAR, long-acting repeatable; M, male; N, no; Y, yes

significant hyperglycaemia, except for an isolated HbA1c level of 6.7%. At the last observation, the fasting glucose level was 98 mg/dL and HbA1c was 5.5%.

Among late responders, the starting dose was 40 mg in eight patients, which was increased in seven patients to 60 mg because of inadequate control. One patient started on 60 mg. Owing to a progressive decrease in IGF1 levels, the pasireotide dose could also be reduced, albeit later than for early responders. At last observation, five patients were being treated with pasireotide 20 mg and four with 40 mg. Median IGF1 levels before the last dose reduction were 0.49 (0.21–0.68) × ULN, and after a median of 17 (7–33) months following dose reduction, they were 0.59 (0.45–1.06) × ULN. The patient starting with 60 mg (patient #3) achieved normal IGF1 after 20 months of treatment; afterwards, IGF1 levels fluctuated around the ULN (Fig. 3B). After 87 months of treatment, IGF1 levels started to further

decrease, reaching 0.46 × ULN. Meanwhile, glucose levels started to increase, with HbA1c levels peaking at 14.5% at month 117 (baseline levels were 6.2%), despite antidiabetic treatment. So, it was decided to decrease the pasireotide dose to 40 mg after 112 months of treatment, and subsequently to 20 mg after 118 months. After dose reduction, fasting glucose and HbA1c levels progressively decreased. The last observed IGF1, fasting glucose and HbA1c levels under treatment with 20 mg were 1.06 × ULN, 120 mg/dL and 6.5%, respectively.

HbA1c levels in most patients remained stable over time, and glucose fluctuations stabilised or decreased following pasireotide dose reduction. Overall, median glucose levels increased from baseline to immediately before pasireotide dose reduction (100 (86–131) to 129 (95–437) mg/dL; $P = 0.001$), then returned to levels similar to baseline after dose reduction (109 (74–219) mg/dL; $P = 1.0$; Table 2). Median HbA1c levels also increased

**Figure 1**

Examples of IGF1 reduction over time in individual patients receiving long-term treatment with pasireotide. Dots show IGF1 levels at each visit over time from the first IGF1 measured after pasireotide initiation to the last IGF1 measured before pasireotide dose reduction. Top graphs correspond to early responders and bottom graphs correspond to late responders. Black lines show the linear trend.

from baseline to before dose reduction (5.5% (4.5–7.6) to 6.6% (4.2–14.8); $P < 0.001$), then generally decreased but did not reach baseline levels (6.2% (4.2–9.7); $P = 0.022$; Table 2 and Fig. 2).

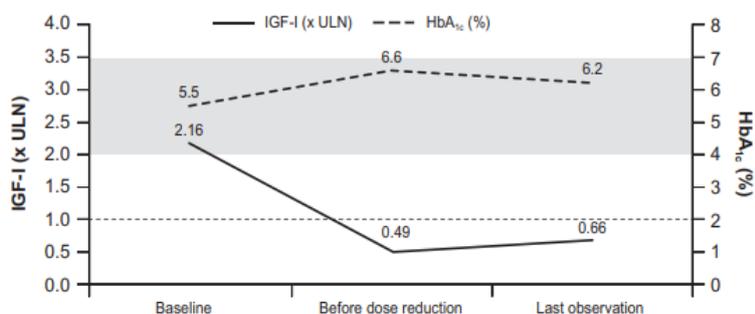
There was a significant reduction in median largest tumour diameter (1.3 (0.5–2.6) to 0.7 (0–1.6) cm; $P = 0.015$) in patients with available data before and after pasireotide treatment (at last available assessment; $n = 11$). Tumour reduction was not correlated with IGF1 decrease during pasireotide treatment.

Discussion

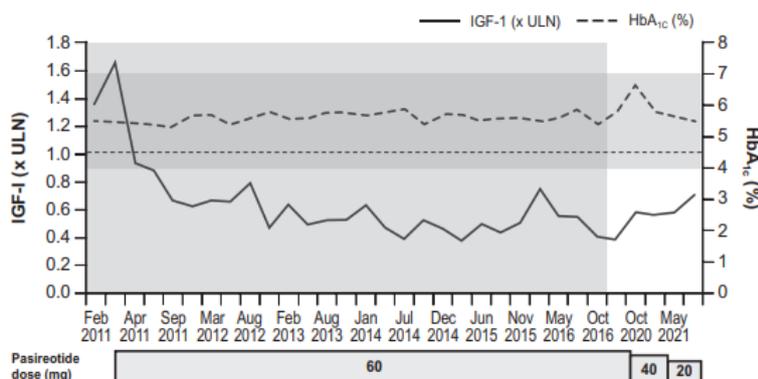
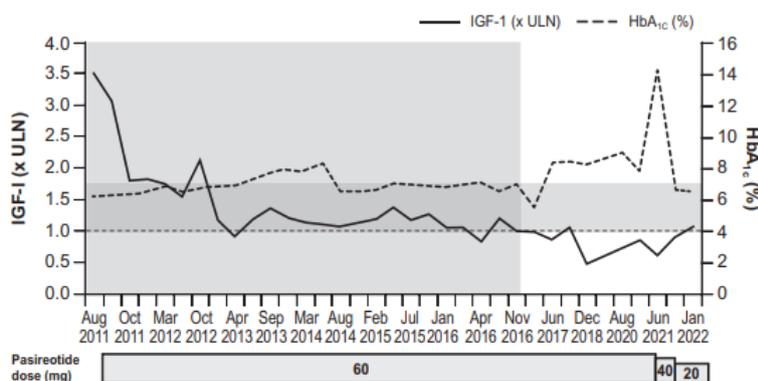
In this retrospective analysis, we showed that pasireotide had prolonged and progressive effects on biochemical

control in the treatment of patients with acromegaly. We identified two groups of patients who responded either early (within the first 3 months) or later (after ≥ 4 months) to treatment, although most patients overall showed a clear tendency toward progressively lower IGF1 levels. This progressive effect allowed us to reduce the pasireotide dose in 20 of 50 patients (40%) treated at our centre.

Successful de-escalation of pasireotide dose has been demonstrated in some case series (10, 11, 12). Akirov *et al.* (10) described pasireotide dose reduction in eight patients for hyperglycaemia, very low IGF1 levels and hair loss. One patient had elevated IGF1 levels after dose reduction, whereas levels remained normal in the other patients (10). Similarly, IGF1 levels showed a mild increase in most of our patients, but all remained within

**Figure 2**

Median IGF1 and HbA1c levels over time in all patients. Dotted horizontal line indicates ULN for IGF1. Dark grey-shaded band indicates control range for HbA1c (4.0–7.0%).

A Early responder: Time to control = 1 month**B Late responder: Time to control = 20 months****Figure 3**

IGF1 and HbA1c levels over time in a patient responding early to pasireotide treatment (A) and a patient responding late to pasireotide treatment (B), both of whom were managed with a reduction in pasireotide dose. Dotted horizontal line indicates ULN for IGF1. Light grey-shaded area indicates length of time the patient was in a parental clinical trial before entering the rollover study. Dark grey-shaded band indicates control range for HbA1c (4–7.0%). Long-term responders achieved IGF1 \leq ULN \geq 4 months after starting pasireotide treatment. Early responders achieved IGF1 \leq ULN within the first 3 months.

the normal range. Pasireotide dose reduction in a larger series was first described in the extension phase of the PAPE study (13). In this study, the authors described that among 15 patients treated with pasireotide 60 mg in monotherapy, in 10 patients IGF1 levels dropped to the lower half of the normal range, and in these patients, it was possible to reduce pasireotide dose to 40 mg. Out of these 10 patients, in 5 patients, it was possible to further reduce the dose to 20 mg. However, they do not describe dose reduction in patients with IGF1 levels in the upper

half of the normal range nor the effects of pasireotide dose reduction on glucose levels (13).

Among the late responders, there were patients that were controlled after a long period of treatment, which was possible due to this progressive IGF1 decrease. Among our patients, most had been operated on and treated with first-generation SRLs and/or cabergoline. Patients were not suitable for another surgical intervention because MRI did not show a clear residual lesion or showed a lesion that could not be resected.

Table 2 Median glucose and HbA1c levels at baseline and before and after dose reduction in all patients ($n = 20$).

	Baseline	Before pasireotide dose reduction	After pasireotide dose reduction	P value: baseline vs before pasireotide dose reduction	P value: before vs after pasireotide dose reduction	P value: baseline vs after pasireotide dose reduction
Median glucose, mg/dL (range)	100 (86–131)	129 (95–437)	109 (74–219)	0.001	0.017	1.0
Median HbA1c, % (range)	5.5 (4.5–7.6)	6.6 (4.2–14.8)	6.2 (4.2–9.7)	<0.001	0.086	0.022

Pegvisomant is not available in the public health service in our country, and treatment with first-generation SRL and/or cabergoline would not be effective in these patients. Radiotherapy would be an option; however, we were observing a progressive decrease in IGF1 levels associated with symptom amelioration. For all these reasons, it was decided, in the multidisciplinary team meeting, to observe the patients for a longer period until they were ultimately controlled. So, in patients with a biochemical and clinical response, it may be advisable to wait a longer period before opting for alternative therapy.

As many patients had had surgery and/or medical treatment before receiving pasireotide, evaluation of tumour MRI was limited; some patients had no residual lesions or had lesions that could not be properly measured. This also compromised our evaluation of the T2-weighted signal. Nevertheless, a significant decrease in the largest tumour diameter was seen after treatment with pasireotide in the 11 evaluable patients. Further to the findings of Coopmans *et al.* (5), who showed that an increase in T2-weighted MRI signal in the adenomas of patients treated with pasireotide is associated with cystic degeneration and/or necrosis, we hypothesise that the progressive antisecretory effect of pasireotide described here may be, at least partially, due to this antiproliferative effect. With the reduction of viable tumour load and subsequent decrease in hormone secretion, progressive dose reduction of pasireotide was possible. We did not find a correlation between tumour reduction and IGF1 reduction, probably due to the limited number of patients with tumour reduction information available.

Furthermore, glucose and HbA1c levels decreased after dose reduction, showing that it may be beneficial in some patients for improving glycaemic control while maintaining long-term biochemical response.

One of the early-responder patients was included in an earlier publication describing two patients who over-responded to pasireotide and had the dose reduced (12). These early-responder patients appeared to have increased sensitivity to pasireotide and possibly a higher than necessary initial pasireotide dose. So, it may be recommended to closely observe the initial response of patients and to attempt a dose reduction as soon as feasible, possibly avoiding increases in glucose levels. The mechanisms associated with this early response are unclear, but it can be speculated that such patients may present high expression of somatostatin receptor subtype 5 (SST5). It has been demonstrated

that, in patients resistant to first-generation SRL (which was the case in most of our patients), SST5 expression was associated with better response to pasireotide (15). Unfortunately, there was no available material for evaluation of somatostatin receptors (SST) expression in our series of patients. All the parameters evaluated (clinical, biochemical and radiographical) were not different between early and late responders.

Altogether, our findings suggest that pasireotide dose reduction should be considered in biochemically controlled patients, especially those who have IGF1 levels in the lower half of the normal range. However, as IGF1 levels remained stable in most patients following dose reduction, it should also be considered in patients with levels in the upper half of the normal range who have hyperglycaemia.

Declaration of interest

MG has received speaker fees from Recordati Rare Diseases, Ipsen, Crinetics Pharmaceuticals, and Novo Nordisk and attended advisory boards for Novo Nordisk, Recordati Rare Diseases and Crinetics Pharmaceuticals. NVM has received speaker fees from Novartis and Ipsen and attended advisory boards for Crinetics Pharmaceuticals. LEW has received speaker fees from Novartis and Ipsen and participated in advisory boards for Crinetics Pharmaceuticals.

Funding

The parent studies and rollover study were funded by Novartis Pharma AG; however, as of 12 July 2019, pasireotide is an asset of Recordati. Financial support for medical editorial assistance was provided by Recordati.

Author contribution statement

All authors contributed to data interpretation, writing and reviewing of the manuscript, including the decision to submit the manuscript for publication, and can confirm the accuracy and completeness of the data.

Acknowledgements

We thank all the investigators, nurses, study coordinators and patients who participated in the studies. We also thank Rebecca Helson, PhD, Mudskipper Business Ltd, for medical editorial assistance with this manuscript.

References

- Gadella MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F & Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary* 2017 **20** 100–108. (<https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>)
- Wildemberg LE & Gadella MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016 **17** 579–588. (<https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1146688>)
- Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, Raverot G, Shimon I, Fleck J, Gupta P, *et al.* Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase

- III PAOLA study. *European Journal of Endocrinology* 2020 **182** 583. (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0762>)
- 4 Mondin A, Manara R, Voltan G, Tizianel I, Denaro L, Ferrari M, Barbot M, Scaroni C & Ceccato F. Pasireotide-induced shrinkage in GH and ACTH secreting pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2022 **13** 935759. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935759>)
 - 5 Coopmans EC, van der Lely AJ, Schneiders JJ & Neggers SJCM. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2019 **7** 425–426. ([https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30113-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30113-5))
 - 6 Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Resendiz K, *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 791–799. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>)
 - 7 Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, *et al.* Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, Phase 3 trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology* **2014** 875–884. ([https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70169-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70169-x))
 - 8 Gadelha M, Bex M, Colao A, Pedroza Garcia EM, Poiana C, Jimenez-Sanchez M, Yener S, Mukherjee R, Bartalotta A, Maamari R, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly inadequately controlled with first-generation somatostatin analogs. *Frontiers in Endocrinology* 2019 **10** 931. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00931>)
 - 9 Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, Zhang S, Yu Y, Witek P, Kalra P, Pedroncelli AM, Pultar P, Jabbour N, *et al.* Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, Phase IV study. *Pituitary* 2021 **24** 887–903. (<https://doi.org/10.1007/s11102-021-01161-4>)
 - 10 Akirov A, Gorshtein A, Dotan I, Khazen NS, Pauker Y, Gershinsky M & Shimon I. Long-term safety and efficacy of long-acting pasireotide in acromegaly. *Endocrine* 2021 **74** 396–403. (<https://doi.org/10.1007/s12020-021-02782-2>)
 - 11 Giampietro A, Menotti S, Chiloiro S, Pontecorvi A, De Marinis L & Bianchi A. De-escalation treatment with pasireotide for acromegaly: a long-term experience. *Endocrine* 2023 **80** 505–510. (<https://doi.org/10.1007/s12020-023-03325-7>)
 - 12 Shimon I, Saeger W, Wildemberg LE & Gadelha MR. Somatotropinomas inadequately controlled with octreotide may over-respond to pasireotide: the importance of dose adjustment to achieve long-term biochemical control. *Hormones (Athens)* 2017 **16** 84–91. (<https://doi.org/10.14310/horm.2002.1722>)
 - 13 Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, Van Der Lely AJ & Neggers SJCM. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *European Journal of Endocrinology* 2018 **179** 269–277. (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0353>)

Received 20 April 2023

Accepted 2 August 2023

Available online 2 August 2023

Version of Record published 13 September 2023

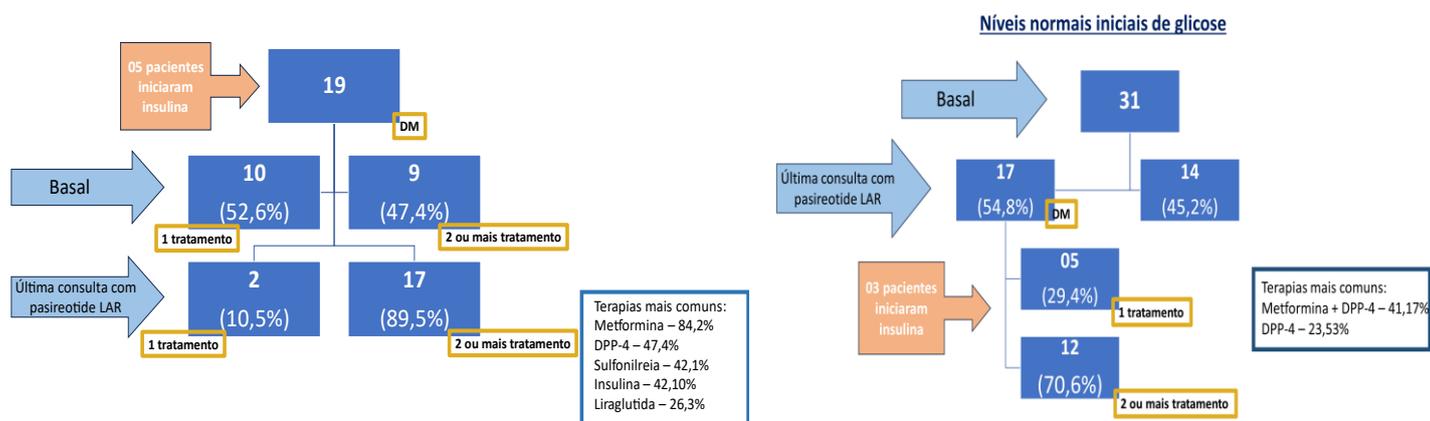
IV. Discussão

Nossos trabalhos apresentaram dados de um total de 50 pacientes com acromegalia tratados com pasireotida LAR, nas doses de 20mg, 40mg ou 60mg a cada 4 semanas, pelo período de 11 anos de tratamento contínuo e de até 14 anos de experiência geral, sendo até o momento, os resultados que apresentam o seguimento mais longo de pacientes com acromegalia tratados com pasireotida LAR em centro único.

O primeiro trabalho ampliou as observações relatadas em estudos anteriores e foi possível avaliar alguns pontos importantes no tratamento da acromegalia. Também foi possível observar que os níveis de IGF-I, ao longo do tempo, continuaram diminuindo com o tratamento contínuo com pasireotida LAR, pois o controle bioquímico considerando $IGF-I \leq 1,0$ LSN na última consulta foi maior (54%) do que após os 12 primeiros meses de tratamento (28%), o que indica que o controle bioquímico é mantido e pode melhorar a longo prazo. Observamos que os pacientes controlados bioquimicamente apresentavam menores valores de GH e menores tumores pré-tratamento. No entanto, nenhum outro fator preditivo foi encontrado neste estudo. É importante ressaltar que nossa amostra incluiu, em sua maioria, pacientes previamente tratados e não controlados com fg-SRL, o que pode ter gerado um viés de seleção, dificultando a avaliação de biomarcadores. Não existe na literatura dados robustos em relação a biomarcadores de resposta ao pasireotida, sendo essa uma das principais questões para estudos futuros, principalmente incluindo uma amostra mais heterogênea de pacientes.

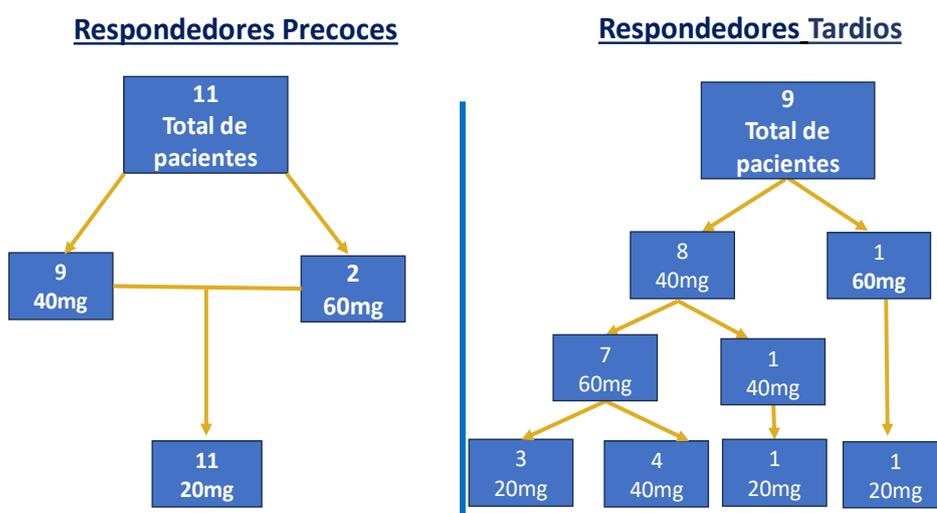
O pasireotida LAR foi, no geral, bem tolerado e os eventos adversos apresentados foram principalmente leves, a hiperglicemia foi o evento adverso mais comum (17, 21, 22, 28). Nossos estudos demonstraram que, com o uso de medicações dirigidas à fisiopatologia da hiperglicemia associada ao pasireotida (análogos de GLP-1 e inibidores de DPP-IV), a maioria dos pacientes apresentou controle adequado dos níveis glicêmicos (Figura 3).

Figura 03 – Hiperglicemia associada ao pasireotide LAR



Foi possível observar dois subgrupos de pacientes (Figura 4): o subgrupo dos pacientes respondedores precoces, aqueles que atingiram o valor do IGF-I \leq LSN nos 03 primeiros meses de tratamento ($n=11$), e o subgrupo dos respondedores tardios ($n= 9$), formados pelos pacientes que atingiram o valor do IGF-I \leq LSN após 04 meses de tratamento. Em ambos os grupos foi observada redução progressiva dos níveis de IGF-I, possibilitando redução da dose da medicação.

Figura 03 – Subgrupos de pacientes em uso de pasireotide LAR: respondedores precoces e respondedores tardios



Há algumas perspectivas para estudos futuros como: correlacionar o controle a longo prazo dos níveis hormonais com redução ou degeneração cística dos adenomas (aumento do sinal em T2). Esses dados sugerem que, em pacientes ainda não controlados, mas que estejam apresentando redução progressiva dos níveis de IGF-I, pode-se ter uma conduta mais conservadora e aguardar um tempo maior antes de decidir por outro tratamento; Avaliar se o fg-SRL pode ser um preditor de resposta ao pasireotide; Se a terapia combinada com cabergolina pode ser uma boa opção terapêutica para pacientes parcialmente respondedores ao pasireotide LAR; Se o teste agudo com octreotide sc e pasireotide sc pode ser considerado um preditor de resposta aos SRLs de primeira e segunda geração; Além da possibilidade de se estudar a suspensão da medicação nos pacientes que apresentam redução tumoral importante, como já descrito (29).

V. Conclusão

A redução de dose do pasireotide LAR em pacientes com acromegalia levou a redução dos níveis glicêmicos, com manutenção dos níveis normais de IGF-I.

A taxa de normalização do IGF-I em pacientes tratados com pasireotide LAR foi de 54%.

Redução tumoral significativa foi observada em 62% dos pacientes nos quais essa avaliação foi possível.

Os pacientes tratados com pasireotide LAR apresentaram melhora dos sinais e sintomas da acromegalia, que foi mais pronunciada nos pacientes controlados bioquimicamente.

Nos pacientes com acromegalia controlada bioquimicamente, houve melhora da qualidade de vida, o que não foi observado nos pacientes não controlados.

O pasireotide LAR foi bem tolerado, com perfil de segurança satisfatório, compatível com os fg-SRL, exceto pelas alterações do metabolismo da glicose.

Hiperglicemia, foi observada frequentemente, tendo sido adequadamente controlada (valores de glicose e glicada) com tratamento antidiabético.

Dessa forma, o pasireotide LAR, em função da eficácia e do seu perfil segurança, representa uma boa opção terapêutica para pacientes com acromegalia não controlados com os fg-SRLs. Além disso, doses menores que as previamente descritas podem ser utilizadas em um grupo de pacientes, com manutenção do controle bioquímico e menor efeito deletério sobre o metabolismo da glicose.

VI. Referências bibliográficas

1. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *Qjm*. 2017;110(7):411-20.
2. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):25-39, vi.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268-332.
4. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, et al. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:40.
5. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203-8.
6. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, Grasso LF, Nachev E, Auriemma RS, et al. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):263-73.
7. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667-78.
8. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024;27(1):7-22.
9. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-8.
10. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-61.
11. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
12. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
13. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJM, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine*. 2018;60(3):415-22.
14. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
15. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-8.
16. Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):579-88.
17. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791-9.

18. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*. 2015;18(3):385-94.
19. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3446-53.
20. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):458-65.
21. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, 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(11):875-84.
22. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):583.
23. Gadelha M, Bex M, Colao A, Pedroza García EM, Poiana C, Jimenez-Sanchez M, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Inadequately Controlled With First-Generation Somatostatin Analogs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:931.
24. Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, Zhang S, Yu Y, Witek P, et al. Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, Phase IV study. *Pituitary*. 2021;24(6):887-903.
25. Mondin A, Manara R, Voltan G, Tizianel I, Denaro L, Ferrari M, et al. Pasireotide-Induced Shrinkage in GH and ACTH Secreting Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935759.
26. Coopmans EC, van der Lely AJ, Schneiders JJ, Neggers S. Potential antitumour activity of pasireotide on pituitary tumours in acromegaly. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):425-6.
27. Shimon I, Saeger W, Wildemberg LE, Gadelha MR. Somatotropinomas inadequately controlled with octreotide may over-respond to pasireotide: the importance of dose adjustment to achieve long-term biochemical control. *Hormones (Athens)*. 2017;16(1):84-91.
28. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:16.
29. Yu N, Wang L, Yang H, Pan H, Duan L, Zhu H. Persistent remission of acromegaly in a patient with GH-secreting pituitary adenoma: Effect of treatment with pasireotide long-acting release and consequence of treatment withdrawal. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(6):835-40.

VII. Anexos**VII.1. Anexos A - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa****VII.1.1. Anexo A1- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa****Estudo CSOM230B2305**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO - n.º 823/09

Rio de Janeiro, 07 de outubro de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Profª. Mônica Roberto Gadelha

Assunto: Parecer sobre Emenda ao Protocolo nº 04 de 23/04/2009 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 02/07/2009 E4 e Suplemento Pós Texto 2. Extensão do tratamento para o protocolo .

Referência: Projeto n.º 197/07 – CEP

Título: “Estudo multicêntrico, randomizado e cego para avaliar a segurança e a eficácia de pasireotida LAR vs octreotida LAR em pacientes com acromegalia em atividade”

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V.Sa. que em reunião deste CEP realizada em 01/10/2009, foi apreciado e considerado “APROVADO”, o parecer sobre Emenda ao Protocolo nº 04 de 23/04/2009 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 02/07/2009 E4 e Suplemento Pós Texto 2. Extensão do tratamento para o protocolo, referente ao projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,



Profª. Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

VII.1.2. Anexo A2- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa Estudo CSOM230C2402



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:

Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado

Membros Titulares:

Beatriz Maria Alsina de Herédia

Antropólogo - Prof. Associado

Eliza Regina Ambrosio

Assistente Social - Mestre

Helena Warzynsky

Representante dos Usuários

Lúzia da Conceição de Araújo Marques

Enfermeiro - Mestre

Marlene Zomita

Psicóloga

Miriam Teixeira Antonio

Farmacêutico - Especialista

Nurimar Conceição Fernandes

Médico - Prof. Adjunto

Paulo Feijó Barros

Médico - Prof. Assistente

Roberto Coury Pedrosa

Médico - Doutor

Roberto Takashi Sudo

Médico - Prof. Titular

Membros Suplentes:

Anna Paola Trindade Rocha Pierucci

Nutricionista - Professor Auxiliar

Beatriz Moritz Trope

Médico - Doutora

Carlos Alberto Guimarães

Médico - Prof. Associado

Ana Teresa Rocco Suessuna

Assistente Social

Lucia Helena Luiza Vieira Amin

Biólogo - Mestre

Gilvan Renato Muzy de Souza

Médico - Prof. Associado

Maria Bernadete Tavares Soares

Representante dos Usuários

Maria da Conceição Lopes Buarque

Assistente Social

Mariângela Oliveira da Silva

Enfermeiro

Michel Jean-Marie Thiollent

Sociólogo - Prof. Adjunto

Nathalie Henrique Silva Canedo

Médico - Professor Adjunto

Roman Moritz Vamier Rodrigues Almeida

Engenheiro - Professor Adjunto

Rui Haddad

Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 780/10

Rio de Janeiro, 13 de outubro de 2010.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof.ª Mônica Roberto Gadelha

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa CSOM230C2402 DE 04/03/2010 páginas 001 a 096 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 01/04/2010 e Brochura do Investigador Edição 9 de 10/02/2010, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 131/10 - CEP

Título: "Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, de grupos pareados, duplo-cego para avaliar a eficácia e a segurança de 40 mg e 60 mg de pasireotide LAR e aberto para octreotida LAR ou lanreotida ATG em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada"

Pesquisador (a) responsável: Prof.ª Mônica Roberto Gadelha

Data de apreciação do parecer: 07/10/2010

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 07/04/2011, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof.ª Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO Nº. 710/10

I – Identificação:

- Protocolo nº. 131/10 – CEP
- Título do projeto: “Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, de grupos pareados, duplo-cego para avaliar a eficácia e a segurança de 40 mg e 60 mg de pasireotida LAR e aberto para octreotida LAR ou lanreotida ATG em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada”
- Pesquisador responsável: Profª Mônica Roberto Gadelha
- Instituição onde se realizará: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ
- Data de apresentação ao CEP: 09/09/2010

II – Objetivos:

Primário: Comparar a proporção de pacientes que atingiram controle bioquímico definido como níveis médios de GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e normalização do IGF-1 ajustado ao sexo e à idade em 24 semanas com 40 mg de pasireotida LAR e 60 mg de pasireotida LAR separadamente *versus* pacientes que continuaram o mesmo tratamento com 30 mg de octreotida LAR ou 120 mg de lanreotida ATG.

Secundários:

- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu controle bioquímico definido como níveis médios de GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e normalização do IGF-1 ajustado ao sexo e à idade em 12 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu níveis de GH $< 2,5 \mu\text{g/L}$ em 12 e 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu IGF-1 normal, ajustado ao sexo e à idade, em 12 e 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu níveis de GH $< 1 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 normal, ajustado ao sexo e à idade, em 12 e 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu níveis de GH $< 1 \mu\text{g/L}$ em 12 e 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a proporção de pacientes que atingiu uma redução do tamanho do tumor $> 25\%$ avaliada pela RM pituitária nas 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre a alteração percentual no volume do tumor avaliada pela RM pituitária do basal até 24 semanas,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre o tempo até a resposta,
- Avaliar o efeito de pasireotida LAR (40 mg e 60 mg separadamente) *versus* a continuação no mesmo tratamento sobre os sintomas de acromegalia (tamanho do anel, cefaleia, fadiga, transpiração, parestesias e osteoartralgia),
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde, utilizando-se o instrumento AcroQoL.
- Avaliar a segurança geral e a tolerabilidade de 40 mg de pasireotida LAR e 60 mg de pasireotida LAR.
- Avaliar a farmacocinética de 40 mg de pasireotida LAR e 60 mg de pasireotida LAR.

Exploratórios

- Avaliar se o tumor basal (para os pacientes que apresentarem uma amostra de tecido do tumor disponível) e/ou os biomarcadores sanguíneos podem ser preditivos de resposta ao tratamento com pasireotida LAR, octreotida LAR, ou lanreotida ATG.
- Avaliar em amostras de sangue repetidas se há qualquer efeito do tratamento com pasireotida LAR, octreotida LAR, ou lanreotida ATG sobre biomarcadores de resposta potenciais no decorrer do tempo.

- Avaliar em amostras de sangue repetidas a correlação entre biomarcadores de resposta potenciais e resposta ao tratamento com pasireotida LAR, octreotida LAR ou lanreotida ATG.
- Realizar avaliações farmacogenéticas opcionais, exploratórias, a fim de explorar se variações individuais nos genes relacionados ao metabolismo do medicamento, acromegalia, e/ou as vias-alvo do medicamento conferem resposta diferencial ao pasireotida LAR, octreotida LAR ou lanreotida ATG.
- Realizar avaliações de biomarcadores exploratórias, opcionais relacionadas ao pasireotida LAR, octreotida LAR, lanreotida ATG, acromegalia e/ou outras doenças endócrinas em amostras de biomarcadores restantes para avaliar outras hipóteses que possam surgir a partir de atividades de pesquisa interna ou externa.
- Explorar a relação entre as concentrações de pasireotida e os níveis de PD (GH/IGF-1) e marcadores de segurança (por ex., glicose, insulina, ECG).
- Explorar o efeito de dados demográficos (por ex., idade, sexo, peso corporal, raça) sobre os parâmetros PK e PD de pasireotida LAR.
- Explorar a relação entre a escala física AcroQoL e os níveis de GH e IGF-1 ajustado ao sexo e à idade.

III - Sumário do projeto:

- Descrição e caracterização da amostra: No total, 186 pacientes adultos do sexo masculino e feminino com acromegalia documentada, controlada de modo inadequado, tratada por pelo menos 24 semanas com 30 mg de octreotida LAR ou 120 mg de lanreotida ATG serão incluídos no estudo (62 pacientes por braço de tratamento).

A randomização estratificada será utilizada para garantir a designação equilibrada de tratamento em cada sub-população de pacientes. Os pacientes serão estratificados de acordo com o tratamento anterior (octreotida LAR, lanreotida ATG) e os níveis de GH na visita 1 (seleção, $> 2,5 \mu\text{g/L}$ e $\leq 10 \mu\text{g/L}$; e $> 10 \mu\text{g/L}$).

- Critérios de inclusão:
 - Pacientes do sexo masculino e feminino ≥ 18 anos de idade; Pacientes com termo de consentimento livre e esclarecido por escrito antes de qualquer atividade relacionada ao estudo; Pacientes com acromegalia inadequadamente controlada, conforme definido por: concentração média de GH de um perfil de 5 pontos em relação a um período de 2 horas $> 2,5 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 ajustado ao sexo e à idade $> 1,3 \times$ o limite superior de normalidade (LSN); Pacientes tratados com as doses máximas indicadas de octreotida LAR ou lanreotida ATG por pelo menos 6 meses antes da randomização. A dose máxima indicada de octreotida LAR é 30 mg e de lanreotida ATG é 120 mg; Pacientes com diagnóstico de micro ou macro-adenoma pituitário. Os pacientes podem anteriormente ter submetidos à cirurgia.
- Critérios de exclusão:
 - Pacientes que receberam pasireotida (SOM 230) antes da inclusão; Tratamento concomitante com antagonista do GHR ou agonistas da dopamina, a menos que o tratamento concomitante tenha sido descontinuado 8 semanas antes da randomização (período de *washout* de 8 semanas); Pacientes com compressão do quiasma óptico, que causa defeitos agudos clinicamente significativos no campo visual; Pacientes que exigem intervenção cirúrgica para alívio de qualquer sinal ou sintoma relacionado à compressão do tumor; Pacientes que receberam irradiação pituitária dentro de 10 anos antes da randomização; Pacientes que foram submetidos à cirurgia importante/terapia cirúrgica por qualquer causa dentro de 4 semanas antes da randomização; Pacientes que apresentam hipotireoide e não são adequadamente tratados com uma dose estável de terapia de reposição hormonal da tireóide; Pacientes diabéticos cuja glicose sanguínea é pouco controlada, conforme comprovado por HbA1c $> 8\%$ na seleção. Pacientes com histórico conhecido de comprometimento de glicose em jejum ou diabetes mellitus com HbA1c $\leq 8\%$ podem ser incluídos; entretanto, a glicose sanguínea e o tratamento anti-diabético devem ser monitorados atentamente ao longo do estudo e ajustados conforme necessário; Pacientes com colelitíase sintomática; Pacientes com coagulação anormal (TP ou TTPA elevado em 30% acima dos limites normais) ou pacientes que tenham recebido anticoagulantes que afetaram o TP (tempo de protrombina) ou o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada); Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva (Classe III ou IV da NYHA), angina instável, taquicardia ventricular persistente, fibrilação ventricular, bloqueio cardíaco avançado ou histórico de infarto agudo do miocárdio dentro de 6 meses antes da randomização; QTcF de seleção ou basal (pré-dose) > 450 mseg; Histórico de síncope ou histórico familiar de morte súbita idiopática; Arritmias cardíacas persistentes ou clinicamente significativas; Fatores de risco de Torsades de Pointes, tais como hipocalcemia não corrigida, hipomagnesemia não corrigida, insuficiência cardíaca, bradicardia clinicamente significativa/sintomática ou bloqueio AV de alto grau; Doença(s) concomitante(s) que pode(m) prolongar o intervalo QT, como neuropatia autonômica (causada por diabetes ou doença de Parkinson), HIV, cirrose, hipotireoidismo não controlado ou insuficiência cardíaca; Medicação(ões) concomitante(s) conhecida(s) por aumentar o intervalo QT; Pacientes com doença hepática, como cirrose, hepatite crônica ativa ou hepatite crônica persistente, ou pacientes com ALT e/ou AST $> 2 \times$ LSN, bilirrubina sérica $> 2 \times$ LSN, albumina sérica $< 0,67 \times$ LIN; Pacientes com creatinina sérica $> 2,0 \times$ LSN; Pacientes com WBC $< 3 \times 10^9 /\text{L}$; Hgb $< 90\%$ LIN; PLT $< 100 \times 10^9 /\text{L}$; Pacientes com qualquer condição médica atual ou anterior que, na opinião do investigador, pode interferir na condução do estudo ou na avaliação

dos resultados do estudo; Histórico de comprometimento imunológico, incluindo resultado positivo para exame de HIV (ELISA e Western blot). Não será necessário exame de HIV; no entanto, será analisado o histórico médico anterior; Hipersensibilidade conhecida a análogos de somatostatina ou a qualquer outro componente de pasireotide LAR; Pacientes com doença maligna ativa nos últimos cinco anos (com exceção de carcinoma basocelular ou carcinoma *in situ* do colo do útero); Pacientes com presença de infecção não controlada crônica, ou suspeita de infecção não controlada aguda, ou infecção não controlada ativa; Pacientes que estiverem grávidas ou amamentando, ou com potencial para engravidar e que não adotam um método contraceptivo clinicamente aceitável. Se uma mulher estiver participando do estudo, uma forma de contracepção será, então, suficiente (pílula ou diafragma) e o parceiro deverá usar preservativo. Caso um contraceptivo oral seja utilizado além do preservativo, a paciente deve ter adotado este método por pelo menos dois meses antes da inclusão no estudo e deve concordar em continuar o uso do contraceptivo oral ao longo do estudo e por três meses após o término do estudo. É exigido que os pacientes do sexo masculino, sexualmente ativos, usem preservativos durante o estudo e por três meses após o término, como medida de precaução (os dados disponíveis não sugerem qualquer risco reprodutivo aumentado com os medicamentos em estudo); Participantes do estudo com o medicamento em investigação 30 dias antes da randomização. Os pacientes devem ter se recuperado de todos os efeitos colaterais de outra terapia em investigação; Histórico de não-adesão a regimes médicos, ou paciente que for considerado possivelmente como não confiável, ou qualquer circunstância no momento da inclusão no estudo que possa impedir a conclusão de todo o estudo ou o acompanhamento necessário; Pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas no período de 6 meses antes da randomização.

- Adequação da metodologia: Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, em que pacientes com acromegalia controlada de modo inadequado são randomicamente alocados para receber pasireotide LAR duplo-cego a uma dose de 40 mg ou 60 mg ou, em um braço de controle ativo, aberto, continuarem com o mesmo tratamento anterior à randomização de 30 mg de octreotida LAR ou 120 mg de lanreotida ATG. A duração total do estudo é de 28 semanas, incluindo a fase de seleção. A duração total do tratamento é de 24 semanas.

Após um período de seleção de 4 semanas, os pacientes que atenderem todos os critérios de inclusão / exclusão serão randomizados para um dos três braços de tratamento a seguir: Injeção intramuscular de 40 mg de pasireotide LAR duplo-cego, uma vez a cada 28 ± 2 dias durante 24 semanas ou Injeção intramuscular de 60 mg de pasireotide LAR duplo-cego, uma vez a cada 28 ± 2 dias durante 24 semanas ou em um braço de controle ativo, aberto, no mesmo tratamento com injeção intramuscular de 30 mg de octreotida LAR ou injeção s.c. de 120 mg de lanreotida ATG, uma vez a cada 28 ± 2 dias durante 24 semanas, conforme recebido por pelo menos 6 meses antes da randomização.

- Adequação de Condições: As condições existentes na instituição são satisfatórias para a execução do estudo proposto.

IV – Comentários do relator:

Trata-se de um estudo aprovado pela CONEP em 12.7.2010 com recomendação sobre a não apresentação do documento de aprovação do CEP no país de origem, a qual foi devidamente levada em conta pelo Centro Coordenador no Brasil (Universidade Estadual de Campinas.)

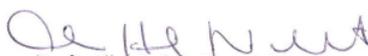
No nosso centro, há declaração de infra-estrutura e instalações e a versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está de acordo com a resolução 196/96.

V – Parecer do CEP:

“APROVADO”

VI – Data da reunião:

07/10/2010


Prof. Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

VII.1.3. Anexo A3- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa Estudo CSOM230B2413

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo CSOM230C2413 - Estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto, de braço único para avaliar a eficácia e a segurança da pasireotida em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada com análogos da somatostatina de primeira geração.

Pesquisador: Mônica Roberto Gadelha

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;)
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 4

CAAE: 41424315.3.1001.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: NOVARTIS BIOCENCIAS SA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.153.371

Data da Relatoria: 02/07/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo 031-15. Respostas recebidas em 19.6.2015.

Introdução

A acromegalia é um distúrbio resultante primariamente dos efeitos de níveis elevados do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). A acromegalia é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH em mais de 95% dos pacientes. Estimase que a prevalência de acromegalia seja de 40 a 70 casos por milhão, com uma incidência anual de 3 a 4 casos novos por milhão (Holdaway and Rajasoorya 1999). No entanto, estudos recentes sugerem que adenomas hipofisários podem ser mais prevalentes do que se considerava anteriormente e que a prevalência de acromegalia pode situar-se acima de 100 casos por milhão (Rosario 2011, Daly et al 2006). Os sintomas e sinais de acromegalia podem ser divididos em alterações físicas e metabólicas em razão de níveis elevados

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

de GH e IGF-1 e efeitos locais do tumor hipofisário (Becker et al 2000). As metas terapêuticas da acromegalia são reduzir a mortalidade para as taxas ajustadas por idade e sexo e reduzir a morbidade da doença usando tratamentos que removem a massa tumoral e/ou controlam o seu crescimento e restabelecem a secreção e a ação

normais do GH. No passado, as metas bioquímicas da terapia eram reduzir os níveis circulantes de IGF-1 para níveis normais para a idade e o sexo e reduzir as concentrações séricas de GH para menos que 2,5 g/L (concentração média de GH de um perfil de 5 pontos dentro de um período de tempo de 2 horas) ou para menos de 1 g/L após uma sobrecarga oral de glicose (Giustina et al 2000). As diretrizes atuais recomendam níveis de GH

inferiores a 1 g/L e a normalização do IGF-1 como as metas bioquímicas da terapia (Melmed et al 2010). As modalidades de tratamento para acromegalia incluem cirurgia, radioterapia e/ou tratamento com medicamentos. As opções de tratamento médico para acromegalia incluem análogos da somatostatina (AS), antagonistas do hormônio de crescimento e agonistas de dopamina. Tumores hipofisários secretores de GH expressam principalmente os receptores de somatostatina (SSTR) subtipos 2 e 5 (e, em um menor grau, SSTR1 e 3). Os AS atualmente disponíveis (de primeira geração), octreotida e lanreotida, apresentam uma alta afinidade para o SSTR2 e uma baixa afinidade para os subtipos de receptores restantes. Embora o SSTR2 seja considerado o subtipo de receptor principal para a regulação da secreção de GH, a sua expressão é variável e isso pode, pelo menos em parte, explicar a resistência ou a resposta parcial à terapia com octreotida ou lanreotida observada em alguns pacientes. A

pasireotida (SOM230) é um AS de segunda geração com uma afinidade mais alta com um maior número de SSTR em comparação à octreotida e à lanreotida, o que resulta em uma eficácia maior na acromegalia. Dados recentes sugerem que aproximadamente 50% dos pacientes não são

bioquimicamente controlados com os AS atualmente disponíveis (Carmichael et. al 2014). Em um estudo de fase III concluído recentemente em pacientes acromegálicos sem tratamento medicamentoso anterior, o maior estudo em pacientes com acromegalia, 19% dos pacientes tratados com octreotida LAR obtiveram o controle bioquímico após um ano de tratamento enquanto que 31% dos pacientes tratados com pasireotida obtiveram controle hormonal. Já o estudo SOM230C2402 concluído recentemente em pacientes bioquimicamente não controlados após pelo menos 6 meses de tratamento com doses máximas de octreotida LAR ou lanreotida ATG mostrou que não foi obtido nenhum benefício adicional quando essa terapia foi continuada. Por outro lado, o tratamento com pasireotida LAR levou a controle bioquímico em 15% dos pacientes tratados com pasireotida LAR 40 mg e em 20% dos pacientes tratados com 60 mg. Portanto, a

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

pasireotida LAR parece controlar um maior número de pacientes com acromegalia virgens de tratamento medicamentoso em relação aos AS de primeira geração. Além disso, parece ser especialmente importante para a obtenção do controle bioquímico em pacientes resistentes aos AS de primeira geração. Dessa forma, o tratamento mais precoce com pasireotida LAR poderia ser benéfico para pacientes com acromegalia

Hipótese

Os análogos da somatostatina (AS) de primeira geração, octreotida e lanreotida, apresentam alta afinidade apenas para o receptor da somatostatina subtipo 2 (SSTR2). Já a pasireotida apresenta afinidade pelos SSTR1, 2, 3 e 5; sendo a afinidade alta para os SSTR5 e SSTR2 (os dois principais SSTR expressos pelos adenomas hipofisários secretores de GH). Portanto, uma vez que a pasireotida apresenta alta afinidade por estes dois

receptores, enquanto os AS de primeira geração apresentam alta afinidade apenas para SSTR2, se propõe que a pasireotida apresente maior eficácia para a obtenção do controle da acromegalia em comparação com os AS de primeira geração

Metodologia

Este é um estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto; de braço único para avaliar a eficácia e a segurança da pasireotida LAR com 40 mg e 60 mg em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada com as doses máximas de análogos da somatostatina de primeira geração. O estudo recrutará pacientes inadequadamente controlados por altas doses de análogos da somatostatina de primeira geração administrados por pelo menos 3 meses. Os participantes do estudo serão divididos entre 2 grupos de tratamento. O Grupo 1 consiste em participantes tratados com octreotida LAR 30 mg provenientes de países em que a octreotida LAR 40 mg estiver aprovada para o tratamento de acromegalia no momento da triagem – Esses participantes iniciarão uma fase de run-in para receber octreotida 40 mg antes de serem considerados elegíveis para entrar na fase de tratamento central. O Grupo 2 consiste em participantes tratados com octreotida LAR 30 mg provenientes de países em que a octreotida 40 mg ainda NÃO estiver aprovada no momento da triagem. Esse grupo também inclui participantes já tratados com octreotida LAR 40 mg ou lanreotida ATG 120 mg.

Os participantes devem ter sido tratados com os SSAs de primeira geração por pelo menos 3 meses antes da triagem. Os participantes elegíveis podem entrar diretamente na fase principal do estudo e serão tratados com pasireotida LAR 40 ou 60 mg por 36 semanas. Não é exigida uma

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.153.371

fase de run-in para essa população de pacientes. Os participantes que tiverem realizado todas as visitas da fase principal e tiverem realizado todas as avaliações na visita de conclusão da fase principal poderão seguir para a fase de manutenção. Os participantes podem continuar com o tratamento do estudo até que a pasireotida LAR esteja comercialmente disponível ou até 68 semanas, o que ocorrer primeiro. Após a descontinuação do estudo ou a conclusão do tratamento do estudo, seja na fase principal ou na fase de manutenção do estudo, todos os participantes serão acompanhados quanto à segurança por 8 semanas após a última administração do medicamento em estudo. Essa visita pode ser realizada por telefone; não é obrigatória uma visita do estudo para acompanhamento. Os 12 participantes que serão incluídos nos 2 centros participantes da pesquisa serão

incluídos no Grupo 2 uma vez que a Octreotida 40 mg não está aprovada no Brasil. A pasireotida LAR 40 mg ou 60 mg será administrada na forma de injeções intramusculares (i.m.) a cada 4 semanas durante a fase principal e de manutenção do estudo. Os participantes da pesquisa iniciarão o seu tratamento com pasireotida LAR 40 mg a cada 4 semanas. Titulações descendentes da dose são permitidas para os participantes que não

tolerarem o regime de administração especificado pelo protocolo. Esses ajustes da dose são permitidos para possibilitar que o participante continue o tratamento do estudo. Se ocorrerem problemas de tolerabilidade, permite-se que a dose seja diminuída em 20 mg. Avaliações de eficácia, segurança e tolerabilidade serão realizadas durante todo o período do estudo. Avaliações secundárias de eficácia incluem 2 questionários que serão

respondidos por todos os pacientes (AcroQol que avalia aspectos físicos e psicológicos e EQ-5D-5L para a medição do status de saúde geral

Critério de Inclusão:

- O consentimento livre e esclarecido por escrito deve ser obtido antes de quaisquer procedimentos de triagem; - Pacientes do sexo masculino e do sexo feminino maior de 18 anos de idade; - Pacientes com um diagnóstico confirmado de acromegalia inadequadamente controlada, conforme evidenciada pelo seguinte: Uma concentração média de GH de um perfil de 5 pontos ao longo de um período de 2 horas de 1 g/L e IGF -1 ajustado por sexo e idade > 1,3 x LSN; - Pacientes tratados com uma alta dose de octreotida LAR (30 mg ou 40 mg) ou lanreotida ATG (120 mg), administradas na forma de monoterapia, por pelo menos 3 meses antes da triagem (Visita 1)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

Critério de Exclusão:

- O consentimento livre e esclarecido por escrito deve ser obtido antes de quaisquer procedimentos de triagem; - Pacientes do sexo masculino e do sexo feminino maiores de 18 anos de idade; - Pacientes com um diagnóstico confirmado de acromegalia inadequadamente controlada, conforme evidenciada pelo seguinte: Uma concentração média de GH de um perfil de 5 pontos ao longo de um período de 2 horas de 1 g/L e IGF-1 ajustado por sexo e idade $> 1,3 \times \text{LSN}$; - Pacientes tratados com uma alta dose de octreotida LAR (30 mg ou 40 mg) ou lanreotida ATG (120 mg), administradas na forma de monoterapia, por pelo menos 3 meses antes da triagem (Visita 1)(1) Tratamento concomitante com outras medicações conhecidas por reduzir o GH e/ou o IGF-1, diferentes de octreotida LAR ou lanreotida ATG, a menos que ele tenha sido descontinuado 3 meses antes da visita 1 (triagem); (2) Pacientes com compressão do quiasma óptico; (3) Pacientes diabéticos com controle glicêmico insatisfatório; (4) Pacientes com hipotireoidismo e sem receber uma terapia de reposição adequada; (5) Pacientes com colelitíase sintomática e pancreatite aguda ou crônica; (6) Pacientes com doença valvular clinicamente significativa; (7) Pacientes com fatores de risco para torsade de pointes (TdP); (8) Hipocalemia, hipomagnesemia, hipotireoidismo não controlado, histórico familiar de síndrome do QT longo ou medicações concomitantes com um risco conhecido de TdP; (9) Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, taquicardia ventricular sustentada, bradicardia clinicamente significativa, bloqueio cardíaco avançado, histórico de IM agudo menos de um ano antes da entrada no estudo ou comprometimento clinicamente significativo na função cardiovascular; (10) Doença(s) concomitante(s) que poderia(m) prolongar o intervalo QT, como neuropatia autonômica, HIV, cirrose, hipotireoidismo não controlado ou insuficiência cardíaca; (11) Pacientes com doença hepática, como cirrose, hepatite ativa crônica ou hepatite persistente crônica, ou pacientes com ALT/AST maior de $2,0 \times \text{LSN}$, bilirrubina sérica de maior de $2,0 \times \text{LSN}$; (12) Presença de antígeno de superfície da Hepatite B (HbsAg) ou teste de anticorpos contra a Hepatite C (anti-HCV); (13) Pacientes com uma creatinina sérica de maior de $2,0 \times \text{LSN}$; (14) Pacientes com WBC inferior a 3×10^9 a nona/L; Hb de 90% de LIN; PLT de 100×10^9 a nona/L; (15) Pacientes com a presença de infecção não controlada aguda ou crônica ativa ou suspeita; (16) Pacientes que foram submetidos a uma cirurgia de grande porte por qualquer causa em 4 semanas antes da visita 1 (triagem); (16) Pacientes com doença maligna ativa nos últimos cinco anos; (17) Pacientes com uma coagulação anormal ou pacientes recebendo anticoagulantes que afetam o TP

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

(tempo de protrombina) ou o TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada); (18) Histórico de síncope ou histórico familiar de morte súbita idiopática; (19) Histórico de imunocomprometimento, incluindo um resultado positivo do teste para HIV (ELISA e Western blot). Um teste para HIV não será exigido; no entanto, o histórico médico anterior

será revisado; (20) Hipersensibilidade conhecida a análogos da somatostatina ou a qualquer outro componente da pasireotida LAR; (21) Pacientes que apresentam um histórico de abuso de álcool ou medicamentos / drogas no período de 6 meses antes de receber a pasireotida; (22) Pacientes que doaram sangue (400 mL ou mais) em 2 meses antes de receber a pasireotida; (23) Pacientes que participaram de qualquer investigação clínica

com um medicamento em investigação em 1 mês antes da administração; (24) Pacientes com qualquer condição médica atual ou anterior que, na opinião do investigador, pode interferir na condução do estudo ou na avaliação dos resultados do estudo; (25) Pacientes com um histórico de não aderência a regimes médicos ou que são considerados potencialmente não confiáveis ou que não serão capazes de concluir todo o estudo; (26) Homens sexualmente ativos

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar a eficácia da pasireotida LAR em pacientes com acromegalia que são inadequadamente controlados com as doses máximas aprovadas de análogos da somatostatina atualmente disponíveis, conforme medida pela proporção de pacientes com GH menor de 1 g/L e IGF-1 menor que o limite superior da normalidade (LSN) na semana 36.

Objetivo Secundário:

FASE PRINCIPAL - Avaliar as alterações no GH médio desde a visita basal até a semana 36 do estudo - Avaliar as alterações no IGF-1 padronizado desde a visita basal até a semana 36 do estudo - Avaliar a proporção de participantes que obtiverem GH 1 g/L e IGF-1 LSN nas semanas 12 e 24 globalmente e pelo nível de GH na triagem - Avaliar a proporção de participantes que obtiverem GH 1 g/L nas semanas 12, 24 e 36 globalmente e pelo nível de GH na triagem - Avaliar a proporção de participantes que obtiverem níveis de IGF-1 LSN nas semanas 12, 24 e 36 - Avaliar o perfil de tolerabilidade e segurança da pasireotida LAR - Avaliar o efeito da pasireotida LAR sobre a HRQoL e os sinais e sintomas de acromegalia desde a visita basal até as semanas 12, 24 e 36 FASE DE MANUTENÇÃO - Avaliar a proporção de participantes que obtiveram IGF-1 LSN nas

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

semanas 48, 60 e 72 - Avaliar a proporção de participantes que obtiveram GH 1 g/Le IGF-1 LSN nas semanas 48, 60 e 72 pelo tratamento com pasireotida LAR isolada ou com medicações concomitantes usadas para tratar acromegalia - Avaliar a proporção de participantes que obtiverem GH 1 g/Lnas semanas 48, 60 e 72 pelo tratamento com pasireotida LAR isolada ou com medicações concomitantes usadas para tratar acromegalia - Avaliar o perfil de tolerabilidade e segurança em longo prazo da pasireotida LAR - Avaliar o efeito em longo prazo da pasireotida LAR sobre a HRQoL e os sinais e sintomas de acromegalia desde a visita basal e a semana 36 até a semana 72

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos:

Os efeitos adversos da pasireotida (SOM230 LAR) incluem: diarreia, dor na região da barriga, sensação de enjojo, intestino preso, flatulência, dispepsia, vômito, inchaço na região da barriga, esteatorreia, fezes moles, descoloração das fezes, dor de cabeça, tontura, hipotireoidismo, disfunção da tireoide, colelitíase, colecistite, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, anorexia, níveis de transaminase elevados, prurido, erupção cutânea, alopecia, dispneia, bradicardia, astenia, artralgia. Esses eventos são geralmente leves e duram somente um dia ou alguns dias. Reações como dor no local da injeção ou irritações na pele, como inchaço e vermelhidão, foram observadas. Espera-se que qualquer irritação, caso haja alguma, desapareça após algum tempo. A exposição aumentada a esses medicamentos pode causar cálculos biliares. A pasireotida LAR

também pode afetar os hormônios, como a insulina, que regula os níveis de açúcar no sangue. Portanto, o nível da glicemia será controlado rigorosamente ao longo de todo o estudo. Um pequeno número de casos de prolongamento do QT foi relatado em alguns participantes de estudos clínicos com pasireotida. O QT é uma das medidas obtidas durante o eletrocardiograma. Um aumento no QT pode levar a batimento cardíaco irregular, que, em casos raros, pode evoluir para uma súbita condição de ameaça à vida. A maioria dos casos que foram relatados nos estudos clínicos com pasireotida se resolveu ou melhorou espontaneamente sem a descontinuação do medicamento em estudo. Embora o risco seja pequeno, esses achados podem indicar um potencial risco de uma frequência cardíaca irregular associado ao tratamento com pasireotida. Um pequeno número de casos de

aumentos na bilirrubina e das enzimas do fígado no sangue foi relatado por alguns participantes

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

de estudos clínicos com pasireotida. A bilirrubina e as enzimas do fígado no sangue são medidas importantes para avaliar a saúde e a função do fígado, e um aumento das duas ao mesmo tempo pode levar a problemas no fígado que, em casos raros, podem progredir para insuficiência hepática, uma condição de ameaça à vida. Nos estudos clínicos da pasireotida, os pacientes permaneceram, em geral, sem sintomas e clinicamente bem, e a função do fígado voltou ao normal após a descontinuação da pasireotida. Embora o risco seja pequeno, esses achados podem indicar um possível risco de insuficiência hepática associado ao tratamento com pasireotida. A fim de garantir o bem-estar dos pacientes durante a participação neste estudo, a segurança hepática será monitorada rigorosamente durante todo o período do estudo. Os testes realizados em cada visita consistem em exames médicos padrão. O procedimento mais desagradável é a coleta de amostras de sangue. Os riscos da coleta de sangue podem incluir desmaio, dor e/ou hematomas. Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

Benefícios:

Os benefícios decorrentes do uso da pasireotida LAR (SOM230 LAR) para acromegalia ainda não estão estabelecidos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto, de braço único para avaliar a eficácia e a segurança da pasireotida LAR em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada com as doses máximas de análogos da somatostatina de primeira geração. São esperados 12 participantes de pesquisa no Brasil. O país de origem são os EUA. Há justificativa aceitável para esse estudo não ocorrer no país de origem. Ressalta-se que, se ao final do estudo o melhor tratamento para o paciente for considerado a continuação da administração da droga do estudo, o patrocinador fornecerá a droga do estudo ao participante, sem custo e de acordo com as normas brasileiras (cf. documento intitulado "Declarações-2", postado em 04/02/2015. Não há registro da droga experimental no Brasil, porém há registro para o tratamento de pacientes com acromegalia em países da União Europeia e nos Estados Unidos. Haverá armazenamento de material biológico em biorrepositório no Exterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise das respostas enviadas pelo pesquisador para as pendências apontadas no Parecer CEP n. 1.045.688, postado em 01/05/2015.

A. A Carta de Submissão deve ser assinada por todos os componentes da equipe de pesquisa. Solicita-se adequação.

Primeira resposta: Conforme instruções recebidas desse Comitê, a pendência não se refere a carta de submissão na qual foram listados os documentos submetidos. Para atender a pendência, fomos orientados a alterar o título da declaração "Parecer sobre a Pesquisa" para "Carta de Apresentação". A Carta de Apresentação foi assinada pela equipe da pesquisa

Primeira análise: Não foi localizado, entre os textos postados, em 25/03/2015, nenhum documento intitulado Carta de Apresentação com a assinatura de todos os componentes da equipe de pesquisa

Segunda resposta: a "Carta de Apresentação" em questão poderá ser encontrada na página 5 do arquivo "Declarações HUCFF 25Fev2015 (sem alterações marcadas) – assinadas.pdf", postado no dia 25/03/2015 (16:31:23). A carta de apresentação encontra-se anexada na plataforma Brasil em word e pdf com a seguintes nomenclatura: Carta de Apresentação do projeto – word e Carta de Apresentação do projeto – PDF

Segunda análise: pendência atendida.

B. Quanto ao projeto de pesquisa

B.1 No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869, postado em 04/02/2015, o campo Introdução, precisa, do ponto de vista metodológico ser re-escrito.

Primeira resposta: O texto do item "Introdução" foi alterado na Plataforma Brasil conforme segue.

"Estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto, de braço único para avaliar a eficácia e a segurança da pasireotida em pacientes com acromegalia inadequadamente controlada após no mínimo 3 meses de uso de altas dose de análogos da somatostatina de primeira geração."

Primeira análise: o texto apresentado no documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869", postado em 25/03/2015, não pode ser caracterizado como Introdução. Pendência não atendida.

Segunda resposta Em atendimento à sua consideração, o texto do item em questão passou a ter a seguinte redação:

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

Introdução:

A acromegalia é um distúrbio resultante primariamente dos efeitos de níveis elevados do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). A acromegalia é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH em mais de 95% dos pacientes. Estima-se que a prevalência de acromegalia seja de 40 a 70 casos por milhão, com uma incidência anual de 3 a 4 casos novos por milhão (Holdaway and Rajasoorya 1999). No entanto, estudos recentes sugerem que adenomas hipofisários podem ser mais prevalentes do que se considerava anteriormente e que a prevalência de acromegalia pode situar-se acima de 100 casos por milhão (Rosario 2011, Daly et al 2006). Os sintomas e sinais de acromegalia podem ser divididos em: alterações físicas e metabólicas em razão de níveis elevados de GH e IGF-1, e efeitos locais do tumor hipofisário (Becker et al 2000).

As metas terapêuticas da acromegalia são reduzir a mortalidade para as taxas ajustadas por idade e sexo e reduzir a morbidade da doença usando tratamentos que removem a massa tumoral e/ou controlam o seu crescimento e restabelecem a secreção e a ação normais do GH. No passado, as metas bioquímicas da terapia eram reduzir os níveis circulantes de IGF-1 para níveis normais para a idade e o sexo e reduzir as concentrações séricas de GH para < 2,5 g/L (concentração média de GH de um perfil de 5 pontos dentro de um período de tempo de 2 horas) ou para menos de 1 g/L após uma sobrecarga oral de glicose (Giustina et al 2000). As diretrizes atuais recomendam níveis de GH de < 1 g/L e a normalização do IGF-1 como as metas bioquímicas da terapia (Melmed et al 2010). As modalidades de tratamento para acromegalia incluem cirurgia, radioterapia e/ou tratamento com medicamentos. As opções de tratamento médico para acromegalia incluem análogos da somatostatina (AS), antagonistas do hormônio de crescimento e agonistas de dopamina. Tumores hipofisários secretores de GH expressam principalmente os receptores de somatostatina (SSTR) subtipos 2 e 5 (e, em um menor grau, SSTR1 e 3). Os AS atualmente disponíveis (de primeira geração), octreotida e lanreotida, apresentam uma alta afinidade para o SSTR2 e uma baixa afinidade para os subtipos de receptores restantes. Embora o SSTR2 seja considerado o subtipo de receptor principal para a regulação da secreção de GH, a sua expressão é variável e isso pode, pelo menos em parte, explicar a resistência ou a resposta parcial à terapia com octreotida ou lanreotida observada em alguns pacientes. A pasireotida (SOM230) é um AS de segunda geração com uma afinidade mais alta com um maior número de SSTR em comparação à octreotida e à lanreotida, o que resulta em uma eficácia maior na acromegalia. Dados recentes sugerem que aproximadamente 50% dos pacientes não são bioquimicamente controlados com os AS atualmente disponíveis (Carmichael et. al 2014). Em um estudo de fase III concluído

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

recentemente em pacientes acromegálicos sem tratamento medicamentoso anterior, o maior estudo em pacientes com acromegalia, 19% dos pacientes tratados com octreotida LAR obtiveram o controle bioquímico após um ano de tratamento enquanto que 31% dos pacientes tratados pasireotida obtiveram controle hormonal. Já o estudo SOM230C2402 concluído recentemente em pacientes bioquimicamente não controlados após pelo menos 6 meses de com doses máximas de octreotida LAR ou lanreotida ATG mostrou que não foi obtido nenhum benefício adicional quando essa terapia foi continuada. Por outro lado, o tratamento com pasireotida LAR levou a controle bioquímico em 15% dos pacientes tratados com pasireotida LAR 40 mg e em 20% dos pacientes tratados com 60 mg. Portanto, o pasireotide LAR parece controlar um maior número de pacientes com acromegalia virgens de tratamento medicamentoso em relação aos AS de primeira geração. Além disso, parece ser especialmente importante para a obtenção do controle bioquímico em pacientes resistentes aos AS de primeira geração. Dessa forma, o tratamento mais precoce com pasireotida LAR poderia ser benéfico para pacientes com acromegalia tratamento Segunda análise: pendência atendida.

B.2 No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869, postado em 04/02/2015, o texto

no campo Hipótese não está, do ponto de vista metodológico, adequado. Solicita-se correção.

Primeira resposta: anexado arquivo intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869", postado em 25/03/2015

Primeira análise: o texto apresentado no item Hipótese do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869", postado em 25/03/2015, pode ser metodologicamente caracterizada como Introdução e Objetivo, mas não como Hipótese. Pendência não atendida.

Segunda resposta: Em atendimento à sua consideração, o texto do item em questão passou a ter a seguinte redação:

Hipótese:

Os análogos da somatostatina (AS) de primeira geração, octreotida e lanreotida, apresentam alta afinidade apenas para o receptor da somatostatina subtipo 2 (SSTR2). Já a pasireotida apresenta afinidade pelos SSTR1, 2, 3 e 5; sendo a afinidade alta para os SSTR5 e SSTR2 (os dois principais SSTR expressos pelos adenomas hipofisários secretores de GH). Portanto, uma vez que a pasireotida apresenta alta afinidade por estes dois receptores, enquanto os AS de primeira geração apresentam alta afinidade apenas para SSTR2, se propõe que a pasireotida apresente maior

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

eficácia para a obtenção do controle da acromegalia em comparação com os AS de primeira geração.

Segunda análise: pendência atendida.

B.3. No documento intitulado "Orçamento financeiro - Declaração do patrocinador", postado em 04/02/2015, se lê: "Valor em R\$ (Reais) por paciente". Isso vai de encontro à legislação, pois o financiamento não deve estar vinculado a pagamento per capita dos sujeitos efetivamente recrutados (Res CNS 251 de 1997, item III.2.p). Solicita-se correção do Orçamento.

Primeira resposta: anexado arquivo intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869", postado em 25/03/2015

Primeira análise: no documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422869", postado em 25/03/2015, permanece essa inadequação, como se constata no campo "VALOR PLANEJADO POR PACIENTE FASE PRINCIPAL E EXTENSÃO". Pendência não atendida.

Segunda resposta: anexamos à Plataforma Brasil, o arquivo "Orçamento da Pesquisa v 10.06.2015" alterado de acordo com instruções recebidas desse Comitê. A Novartis, patrocinadora do estudo, fará o pagamento das despesas relacionadas ao estudo às instituições participantes da pesquisa, de acordo com o estabelecido nos contratos firmados entre as partes. Caberá às instituições o repasse dos valores ao pesquisador e equipe, bem como aos laboratórios/clínicas onde serão realizados os exames e procedimentos do estudo, quando aplicável, de acordo com seus procedimentos internos. Também será de responsabilidade das instituições o reembolso das despesas com transporte e alimentação do participante da pesquisa e de seu acompanhante, quando aplicável. Os valores descritos no orçamento do estudo são negociados entre as partes e serão pagos mediante comprovação da realização das visitas e dos procedimentos e apresentação do documento de pagamento correspondente (Nota Fiscal ou recibo). O seguinte texto foi incluído no rodapé do Orçamento:

"A Novartis Biociências S/A se declara como financiadora do estudo CSOM230C2413, sendo responsável pelos repasses financeiros necessários à condução do estudo. Os repasses financeiros serão realizados integralmente às instituições participantes da pesquisa, de acordo com o estabelecido nos contratos firmados entre as partes e serão pagos mediante comprovação da realização das visitas/procedimentos descritos no protocolo do estudo clínico e recebimento do documento de pagamento (Nota Fiscal e/ou recibo)."

Segunda análise: pendência atendida.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

B.4 No documento intitulado "Declarações do Patrocinador_03Fev2015 (assinadas)", postado em 04/02/2015, na página 5 de 5, se lê: "[...] A Novartis reserva-se o direito de descontinuar este estudo sob as condições especificadas no contrato do estudo clínico." Seguem abaixo quais são as condições especificadas no contrato do estudo clínico: [...]; (b) se a NOVARTIS desejar descontinuar o Ensaio ou a inclusão de pacientes POR RAZÕES COMERCIAIS (grifo nosso) [...]. Do ponto de vista ético, isso é inaceitável. Solicitase

a retirada dessa circunstância.

Primeira resposta: O patrocinador informa que o cancelamento do estudo por razões comerciais é uma situação pouco frequente. Cabe ressaltar, no entanto, que, conforme consta na "Declaração sobre a Descontinuação do Estudo" o estudo só será descontinuado após justificativa aceita pelo Comitê de Ética que o aprovou, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa. Ainda de acordo com as declarações do patrocinador, na "Declaração de Acesso ao Medicamento Após o Término do Estudo", o

patrocinador assume o compromisso de garantir o acesso gratuito e por tempo indeterminado ao tratamento do estudo a todos os participantes da pesquisa que estiverem tendo benefícios ao final de sua participação individual na fase principal e/ou na fase de extensão do estudo

Primeira análise: no documento intitulado "2015-03-25_Declaração do Patrocinador com as alterações marcadas - 16 -03-2015.", postado em 25/03/2015, permanece POR RAZÕES COMERCIAIS (grifo nosso). Pendência não atendida.

Segunda resposta: em atendimento ao solicitado, anexamos à Plataforma Brasil, o arquivo "Declarações do Patrocinador v 10.06.2015", com e sem alterações marcadas.

O texto da "Declaração sobre a Descontinuação do Estudo", (vide página 5), passou a ter a seguinte redação:

"Em cumprimento às Resoluções vigentes, a Novartis Biotecnologia S/A, patrocinadora da pesquisa, assume o compromisso de descontinuar o estudo somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP que a aprovou, das razões dessa descontinuidade, exceto em caso de justificada urgência em benefício de seus participantes. Neste caso, o CEP será comunicado posteriormente, na primeira oportunidade."

Segunda análise: pendência atendida.

B.5 No documento intitulado "Declaração do Patrocinador com as alterações marcadas - 16-03-2015", postado em 25/03/2015, se lê: "Da mesma forma, como exposto acima, as informações referentes à possibilidade de utilização futura da amostra armazenada também foi acrescentada ao

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.153.371

texto do TCLE do estudo em questão, de forma a proporcionar maior conforto ao paciente na hora da leitura do documento". Solicita-se a apresentação de um documento contendo a justificativa quanto à utilização futura das amostras

biológicas humanas coletadas e armazenadas durante a pesquisa (Resolução CNS 441/11, itens 2.1 e 12).

Resposta: Esclarecemos que as amostras biológicas serão coletadas dos participantes da pesquisa para as avaliações laboratoriais descritas no item 7.2 do protocolo de pesquisa e ficarão armazenadas até que sejam utilizadas ou até o término do estudo.

Desta forma, o termo "utilização futura" não se enquadra no cenário deste estudo. Entretanto, todas as informações que, de acordo com a Resolução 441/11, devem ser apresentadas em um TCLE ao participante da pesquisa, estão contidas no TCLE v 10.06.2015 P. O texto da "Declaração sobre o Termo de Consentimento de solicitação de autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano atrelado a um projeto de pesquisa específico", contida nas "Declarações do Patrocinador versão 10.06.2015" (Página 4) foi alterado, de forma a refletir que não haverá utilização futura de amostras neste estudo. Eis a nova redação:

"Declaramos que as informações que devem estar contidas no TCLE solicitando autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano atrelado a um projeto de pesquisa específico foram incluídas no corpo do TCLE do estudo, para maior conforto do paciente e garantia de que todas as informações relevantes estejam disponíveis em um único documento. "

Análise: pendência atendida

B.6 Como o estudo principal está em fase de apreciação ética, não existem dados que sustentam a possibilidade de realização de um estudo de extensão. Também não cabe o consentimento para o estudo de extensão nesse momento. Solicita-se a retirada dos textos referente ao estudo de extensão do projeto detalhado, do arquivo Informações Básicas do Projeto, do TCLE principal e da carta-resposta. Caso esse estudo de extensão venha a ocorrer, seu protocolo precisa ser previamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Resposta: para atender aos questionamentos, foi retirado do TCLE v 10.06.2015 P as citações sobre a fase de extensão do estudo e adicionalmente o TCLE Fase de Extensão foi substituído pelo "TCLE Participação Opcional na Fase de Manutenção do Estudo v 10.06.2015 P", uma vez que nesta fase não há alterações de critérios de inclusão e exclusão, objetivos, desenho ou mesmo população. No momento de transição para a fase de manutenção, os participantes da pesquisa

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

poderão optar por receber a medicação através da fase de manutenção deste estudo clínico ou através do programa de doação de medicação pós-estudo. O TCLE Participação Opcional na Fase de Manutenção do Estudo v 10.06.2015 P, com e sem alterações marcadas, foi anexado à Plataforma Brasil. Solicitamos que o mesmo seja analisado por esse comitê e nos comprometemos a apresentá-lo aos participantes da pesquisa apenas após a finalização da primeira fase do estudo. Adicionalmente, o patrocinador do estudo complementou o texto de sua declaração de compromisso sobre a publicação dos dados da pesquisa ("Declaração de que os resultados do estudo serão publicados") assegurando seu compromisso de submissão dos resultados preliminares da fase principal do estudo para conhecimento desse Comitê, tão logo estejam disponíveis. Em todos os documentos deste projeto, o termo "extensão" foi alterado para "manutenção".

Análise: pendência atendida

C. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, descrito no arquivo intitulado "TCLE estudo principal versão 03-02-2015 _ HUCFF- UFRJ", postado na na Plataforma Brasil em 04/02/2015

C.1 O documento está muito extenso, o que dificulta sua compreensão. Exmplos: repetição do nome do patrocinador: sugere-se apenas "patrocinador"; pasireotida LAR (SOM230 LAR): sugeres-se apenas "pasireotida"; Tem registro para o tratamento de acromegalia nos países da União Européia e nos Estados Unidos (porque não teria no Brasil?); pasireotida LAR 40 mg e a pasireotida LAR 60 mg ; (GH / IGF-1) ; excesso de informação à página 3; 2,5 mL até 45 mL; "Se concordar em participar da fase de extensão do estudo, você terá a opção de continuar o tratamento em estudo participando da fase de extensão deste estudo" (texto redundante); (Quest Diagnostics); explicações minuciosas sobre o segmento QT; [...]aumentos na bilirrubina e das enzimas do fígado [...]: repetição; entre 2,5 mL a 45 mL (cerca de meia colher de chá a 3 colheres de sopa): repetição; manguito; nomes fantasia dos medicamentos. Esse são apenas alguns exemplos. Solicita-se que o TCLE seja mais conciso, não abdicando da clareza. Primeira resposta: Em atendimento à sua solicitação, o TCLE Principal v 25.02.15 P e o TCLE da Participação Opcional na Fase de Extensão v 25.02.2015 P foram revisados e as repetições foram eliminadas, na medida do possível, ou seja, nos trechos onde essa ação não comprometeria o conteúdo. Seguem as versões de ambos os TCLEs, com e sem alterações marcadas. O patrocinador

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

do estudo informa que o pedido de registro de pasireotida LAR (Signifor LAR) para o tratamento de acromegalia no Brasil ainda foi submetido à

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Segundo o que nos foi informado, o dossiê está sendo adequado aos requerimentos locais e será submetido à autoridade regulatória no primeiro trimestre deste ano

Primeira análise: O documento intitulado "TCLE Principal v 25.02.2015 - HUCFF (SEM alterações marcadas)", postado em 25.03.2015 permanece tão extenso quanto aquele postado em 04/02/2015. Pendência não atendida.

Segunda resposta: Anexamos à Plataforma Brasil o TCLE v 10.06.2015 P, com e sem alterações marcadas. O texto foi reavaliado criteriosamente com o propósito de atender a recomendação desse Comitê, sem, no entanto, eliminar informações consideradas importantes para conhecimento do participante da pesquisa, o que poderia induzi-lo a uma decisão equivocada sobre a sua participação ou não na pesquisa.

Segunda análise: pendência atendida.

C.2 Na página 8 de 8, se lê: "Fui inclusive informada". Haverá participantes masculinos. Solicita-se adequação.

Primeira resposta: Correção efetuada conforme solicitado.

Primeira análise: Sugere-se informado (a). Pendência parcialmente atendida

Segunda resposta: correção efetuada no TCLE v 10.06.2015 P, conforme solicitado.

Segunda análise: pendência atendida.

A pesquisadora acrescentou o seguinte texto a sua carta-resposta:

Aproveitamos a oportunidade para comunicar que realizamos proativamente as seguintes alterações no Termo de Consentimento versão 10.06.2015 P, em conformidade às recomendações recebidas da CONEP para outro estudo clínico.

- Página 1 do TCLE,

De:

"O médico do estudo poderá recomendar a sua saída do estudo se a sua permanência nele puder lhe ser prejudicial; se você precisar de um tratamento não permitido neste estudo; se você não seguir as instruções do estudo; se você não estiver respondendo ao tratamento do estudo; se ficar

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.153.371

grávida ou se continuar no estudo não for o melhor para você. O médico do estudo também poderá optar por suspender o uso da medicação do estudo e mantê-la no estudo para acompanhamento. Se você decidir interromper o tratamento do estudo e/ou outras atividades relacionadas ao estudo, será necessário que você informe o médico ou a equipe do estudo. Eles se certificarão de que os procedimentos apropriados sejam seguidos.”

Para:

“O médico do estudo poderá recomendar a interrupção do tratamento do estudo se a continuidade do tratamento puder lhe ser prejudicial; se você precisar de um tratamento não permitido neste estudo; se você não seguir as instruções do estudo; se você não estiver respondendo ao tratamento do estudo; se você for uma participante de pesquisa do sexo feminino e ficar grávida ou se continuar no estudo não for o melhor para você. Nesses casos, se você concordar, você poderá continuar no estudo para as visitas de acompanhamento. Em qualquer uma dessas situações, em casos de danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios decorrentes de sua participação no estudo, você receberá também, como parte da assistência imediata, completa e integral, os medicamentos, procedimentos e exames necessários para o controle da sua condição de saúde.”

“Se você decidir interromper o tratamento do estudo e/ou outras atividades relacionadas ao estudo, será necessário que você informe o médico ou a equipe do estudo. Eles se certificarão de que os procedimentos apropriados sejam seguidos.”

- Página 2 do TCLE:

De:

“Se você estiver fazendo uso de medicamentos para o tratamento de acromegalia será necessário que você pare de usá-los antes de entrar no estudo. Alguns medicamentos não podem ser tomados junto com outros porque alteram seus efeitos.”

Para:

“Se você estiver fazendo uso de medicamentos para o tratamento de acromegalia (como por exemplo: cabergolina, pasireotida LAR) será necessário que você pare de usá-los por aproximadamente três meses antes de entrar no estudo. Alguns medicamentos não podem ser tomados junto com outros porque alteram seus efeitos. O médico do estudo poderá lhe dar mais detalhes a respeito desse assunto.”

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.153.371

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

RIO DE JANEIRO, 19 de Julho de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

VII.1.4. Anexo A4- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

Estudo CSOM230B2219

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo CSOM230B2219 - "Estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de fase IV para investigar o tratamento de hiperglicemia induzida pela pasireotida com terapia baseada em incretina ou insulina em pacientes adultos com doença de Cushing ou acromegalia."

Pesquisador: Mônica Roberto Gadelha

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 3

CAAE: 43516615.2.1001.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: NOVARTIS BIOCENCIAS SA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.145.641

Data da Relatoria: 23/07/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise das respostas enviadas pelo pesquisador para as pendências apontadas no parecer consubstanciado do CEP n. 1.138.288, postado em 04/07/2015

Objetivo da Pesquisa:

Conforme apresentado no parecer CEP n. 1.059.024, postado em 12/05/2015

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme apresentado no parecer CEP n. 1.059.024, postado em 12/05/2015

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme apresentado no parecer CEP n. 1.059.024, postado em 12/05/2015

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.145.641

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Como o estudo principal está em fase de apreciação ética, não existem dados que sustentam a possibilidade de realização de um estudo de extensão. Também não cabe o consentimento para o estudo de extensão nesse momento. Solicita-se a retirada dos textos referente ao estudo de extensão em todos os documentos postados, quando pertinente. Caso esse estudo de extensão venha a ocorrer, seu protocolo precisa ser previamente aprovado pelo sistema CEP/CONEP.

Primeira resposta: em resposta aos questionamentos, foi retirado do TCLE v 11.06.2015 P as citações sobre a fase de extensão do estudo e adicionalmente o TCLE Fase de Extensão foi substituído pelo "TCLE Participação Opcional na Fase de Manutenção do Estudo v 11.06.2015 P1", uma vez que nesta fase não há alterações de critérios de inclusão e exclusão, objetivos, desenho ou mesmo população. No momento de transição para a fase de manutenção, os participantes da pesquisa poderão optar por receber a medicação através da fase

de manutenção deste estudo clínico ou através do programa de doação de medicação pós-estudo. O TCLE Participação Opcional na Fase de Manutenção do Estudo v 11.06.2015 P1, com e sem alterações marcadas, foi anexado à Plataforma Brasil. Solicitamos que o mesmo seja analisado por esse comitê e nos comprometemos a apresentá-lo aos participantes da pesquisa apenas após a finalização da primeira fase do estudo. Adicionalmente, o patrocinador do estudo complementou o texto de sua declaração de compromisso sobre a publicação dos dados da pesquisa ("Declaração de que os resultados do estudo serão publicados") assegurando seu compromisso de submissão dos resultados preliminares da fase principal do estudo para

conhecimento desse Comitê, tão logo estejam disponíveis. Em todos os documentos deste projeto, o termo "extensão" foi alterado para "manutenção".

Primeira análise: em relação a essa pendência, consultou-se o arquivo intitulado "Protocolo revisado versão 01 - 08ago2014, postado em 11/06/2015, onde se lê: "Os pacientes PODEM (destaque nosso) continuar na fase de manutenção do estudo ATÉ QUE O ÚLTIMO PACIENTE RANDOMIZADO NO ESTUDO PRINCIPAL COMPLETE O TRATAMENTO POR 16 SEMANAS PÓS-RANDOMIZAÇÃO, OU QUANDO A PASIREOTIDA ESTIVER DISPONÍVEL COMERCIALMENTE OU QUANDO UM PROGRAMA DE ACESSO LOCAL ESTIVER DISPONÍVEL COMERCIALMENTE OU QUANDO UM PROGRAMA DE ACESSO LOCAL ESTIVER DISPONÍVEL EM SEUS PAÍSES (destaque nosso). Pacientes da Dinamarca recebendo Pasireotida LAR participarão do estudo global (fase principal + fase de manutenção do

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.145.641

estudo) por no máximo 1 ano. Ao final da fase de manutenção do estudo, todos os pacientes realizarão uma visita de EOP da fase de manutenção do estudo. Se os pacientes continuarem a receber benefícios clínicos conforme avaliação do investigador, TERÃO A OPORTUNIDADE DE RECEBER A PASIREOTIDA COMERCIALMENTE SE ELA ESTIVER DISPONÍVEL OU ATRAVÉS DE ESTUDO DE SEGUIMENTO, OU DE UM PROGRAMA DE ACESSO LOCAL SE DISPONÍVEL, PARA CONTINUAREM O TRATAMENTO COM A PASIREOTIDA (destaque nosso). De acordo com a Resolução CNS n° 466 de 2012, nos itens III.3.de III.d.1, deve-se assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, ACESSO GRATUITO E POR TEMPO INDETERMINADO (destaque nosso), aos melhores métodos terapêuticos que se demonstraram eficazes. Diante do exposto, solicita-se que fique bem claro - no projeto - que os participantes da fase principal que tiverem benefícios clínicos, participando ou não da fase de manutenção, deverão receber a pasireotida por tempo indeterminado, sendo os custos absorvidos pelo patrocinador. Pendência parcialmente atendida

Segunda resposta: Em atendimento à sua solicitação, anexamos à Plataforma Brasil, o arquivo "Declarações do Patrocinador v 04.07.2015", com e sem alterações marcadas. O texto da "Declaração de acesso ao medicamento após o término do estudo" (página 2 de 4) foi alterado conforme segue:

"De acordo com as resoluções vigentes, a Novartis Biociências S.A. assume o compromisso de garantir o acesso gratuito e por tempo indeterminado ao tratamento do estudo a todos os participantes da pesquisa que estiverem tendo benefícios ao final de sua participação individual na fase principal do estudo, participando ou não da fase de manutenção do estudo." Adicionalmente, o patrocinador informa que, por se tratar de um estudo multicêntrico, internacional, cujo protocolo do estudo clínico foi produzido pela equipe global do estudo para atender aos diversos países participante, eles não estão autorizados a fazer alterações locais do documento.

Segunda análise: a versão do documento mencionada na segunda resposta é de 07.07.2015 e não de 04.07.2015. Porém, o texto corresponde a essa resposta. Pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.145.641

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

RIO DE JANEIRO, 10 de Julho de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

VII.1.5. Anexo A5- Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

Estudo CSOM230B2412

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo CSOM230B2412 - "Protocolo aberto, multicêntrico, de roll-over do pasireotida para os pacientes que concluíram um estudo anterior com pasireotida patrocinado pela Novartis e o investigador considera que continuarão se beneficiando do tratamento com pasireotida".

Pesquisador: Mônica Roberto Gadelha

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 1

CAAE: 39228014.7.2007.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: NOVARTIS BIOCIENCIAS SA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.242.003

Apresentação do Projeto:

Protocolo 222-15 do grupo I. O centro n. é a FM_USP

Objetivo da Pesquisa:

Ver Lista de Inadequações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver Lista de Inadequações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver Lista de Inadequações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver Lista de Inadequações

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. O arquivo intitulado "CONEP_Aprovação_Protocolos incluídos no estudo CSOM230B2412.pdf",

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.242.003

postado em 09/06/2015, corresponde ao protocolo Protocolo CSOM230B2411. Não identificamos o parecer da Conep para o protocolo CSOM230B2412. Solicita-se esclarecimento.

2. O Cronograma precisa ser atualizado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP/HUCFF/FM/UFRJ, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº. 001 de 2013, item 2.2.e, se manifesta por aguardar o atendimento às questões acima para emissão de seu parecer final. As pendências devem ser respondidas exclusivamente pelo pesquisador responsável no prazo de 30 dias, a partir da data de envio do parecer pelo CEP. Após esse prazo o protocolo será arquivado. Solicita-se ainda que as respostas sejam enviadas, em documento anexo (carta-resposta), de forma ordenada, conforme os itens das considerações deste parecer, destacando a localização das possíveis alterações realizadas nos documentos do protocolo, inclusive no TCLE. Todas essas alterações devem constar no Projeto detalhado, feito normalmente em Word, e no arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_pdf. Solicita-se que seja ignorada a mensagem, emitida pela Plataforma Brasil, com o seguinte teor "Favor acessar a Plataforma Brasil para resolução dessa pendência, cujo prazo de resposta expira em 60 dias".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Brochura Pesquisa	Brochura do Investigador Ed 14 de 02Jun2014.pdf	11/11/2014 10:58:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo v00 de 21Jan2013 (PT).pdf	11/11/2014 10:58:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CSOM230B2412_TCLE Acompanhamento Gravidez Parceira v 29.09.2014 P_HCFMUSP.pdf	11/11/2014 10:59:10		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CSOM230B2412_TCLE Principal v 29.09.2014 P_HCFMUSP.pdf	11/11/2014 10:59:17		Aceito
Declaração do	CSOM230B2412_Declarações do	11/11/2014		Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.242.003

Patrocinador	Patrocinador_29Set2014.doc	10:59:30		Aceito
Declaração do Patrocinador	CSOM230B2412_Declarações do Patrocinador_29Set2014.pdf	11/11/2014 10:59:41		Aceito
Outros	Carta Aprovação País de Origem.pdf	11/11/2014 11:00:12		Aceito
Outros	Cert Seguro_validade abr2014.pdf	11/11/2014 11:01:20		Aceito
Outros	CartaCompromissoContratoFFM.pdf	11/11/2014 11:02:26		Aceito
Outros	CartaSubmissãoProtocolo.pdf	11/11/2014 11:02:35		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraçãoInfraestrutura.pdf	11/11/2014 11:02:46		Aceito
Outros	ListaEquipe.pdf	11/11/2014 11:02:55		Aceito
Declaração de Pesquisadores	ParecerInvestigador.pdf	11/11/2014 11:03:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ProcessoObtençãoTCLE.pdf	11/11/2014 11:03:41		Aceito
Outros	SubmissãoDisciplina.pdf	11/11/2014 11:03:49		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromissoResoluções.pdf	11/11/2014 11:04:06		Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura do Investigador Ed 14 de 02Jun2014.doc	13/11/2014 09:11:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo v00 de 21Jan2013 (PT).doc	13/11/2014 09:12:01		Aceito
Outros	CSOM230B2412_Carta Aprovação País de Origem.doc	13/11/2014 09:12:45		Aceito
Outros	Solicitação de Avaliação Antecipada.pdf	26/11/2014 09:48:21		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_416325.pdf	26/11/2014 09:48:48		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	26/11/2014 09:48:48	Camila do Couto Justo Zillo	Aceito
Outros	CadastroOnline.pdf	28/11/2014 09:14:03		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_416325.pdf	28/11/2014 09:14:27		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	28/11/2014 09:14:28	Camila do Couto Justo Zillo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	CSOM230B2412_TCLE Principal v 17.05.2015 P HCFMUSP (com	09/06/2015 11:13:06		Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 1.242.003

Justificativa de Ausência	alterações marcadas).pdf	09/06/2015 11:13:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CSOM230B2412_TCLE Principal v 17.05.2015 P_HCFMUSP.pdf	09/06/2015 11:14:17		Aceito
Declaração do Patrocinador	CSOM230B2412_Declarações do Patrocinador_17Mai2015 (com alterações marcadas).pdf	09/06/2015 11:14:47		Aceito
Declaração do Patrocinador	CSOM230B2412_Declarações do Patrocinador_17Mai2015assinadas.pdf	09/06/2015 11:15:05		Aceito
Orçamento	CSOM230B2412_Orçamento_Pas_LAR SC v 17Mai2015 CEP.pdf	09/06/2015 11:15:27		Aceito
Outros	CONEP_Aprovação_Protocolos incluídos no estudo CSOM230B2412.pdf	09/06/2015 11:16:31		Aceito
Outros	CSOM230B2412_PB_Parecer CONEP_1049705_17Mai2015_Pendência Resposta_15Jun2015.pdf	16/06/2015 11:29:02		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_416325.pdf	16/06/2015 12:08:26		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	16/06/2015 12:08:28	Marcello Delano Bronstein	Aceito
Outros	CSOM230B2412_PB_Parecer CONEP_1049705_17Mai2015_Pendência Resposta_15Jun2015.docx	17/06/2015 07:31:51		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_416325.pdf	17/06/2015 07:33:07		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	17/06/2015 07:33:08	Olivia Aparecida de Medeiros Amaral Loureiro	Aceito
Outros	Submissao CEP carta de encaminhamento word sem assinatura.doc	19/08/2015 14:05:29	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Outros	Submissao CEP Carta de encaminhamento.pdf	19/08/2015 14:05:54	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_do_estudo_versao_00_de_21_01_2013.pdf	19/08/2015 14:06:17	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_do_Investigador_Ed14_de_02Jun2014.pdf	19/08/2015 14:06:51	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Principal_v_17_05_2015_P_HUCFF_UFRJ.pdf	19/08/2015 14:08:12	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_Acompanhamento_Gravidadez Par ceira v 29 09 2014 P HUCFF UFRJ.	19/08/2015 14:08:28	Mônica Roberto Gadelha	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.242.003

Justificativa de Ausência	pdf	19/08/2015 14:08:28	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Orçamento	Orcamento_do_estudo_versao_30_sep_2013_Medicacao_subcutanea.pdf	19/08/2015 14:08:54	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Orçamento	Orcamento_do_estudo_versao_30_sep_2013_Medicacao_intramuscular.pdf	19/08/2015 14:09:09	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_investigador_HUCFF_UFRJ_versao_17_08_2015_word_sem_assinatura.doc	19/08/2015 14:13:27	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_investigador_HUCFF_UFRJ_versao_17_08_2015_PDF_com_assinatura.pdf	19/08/2015 14:14:41	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_chefe_de_servico_word_semassinatura.doc	19/08/2015 14:17:31	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_chefe_de_servico_PDF_Assinada.pdf	19/08/2015 14:18:08	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_coparticipante_word_semassinatura.doc	19/08/2015 14:19:23	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_coparticipante_PDF_assinada.pdf	19/08/2015 14:20:21	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/08/2015 14:03:59	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_da_instituicao_PDF_assinada.pdf	19/08/2015 14:34:27	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_instituicao_word_semassinatura.doc	19/08/2015 14:35:45	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Outros	comprovante_de_pagamento_taxa_HUCFF_UFRJ.pdf	19/08/2015 14:59:12	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Outros	Nota_fiscal_taxa_HUCFF_UFRJ.pdf	19/08/2015 15:11:13	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Outros	Lista_de_documentos_anexados.doc	19/08/2015 15:12:37	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Principal_versao_17_05_2015_P_HUCFF_UFRJ.pdf	19/08/2015 15:17:39	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracoes_do_Patrocinador_do_estudo_versao_29_Set_2014.pdf	19/08/2015 15:19:09	Mônica Roberto Gadelha	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_546477.pdf	19/08/2015 15:25:34		Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
((HUCFF/ UFRJ))



Continuação do Parecer: 1.242.003

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Setembro de 2015

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

VII.2. Anexos B - Outras publicações no período do doutorado

VII.2.1. Anexo B.1 - Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly with First-generation Somatostatin Receptor Ligands

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 7, 2047–2056
doi:10.1210/clinem/dgab125
Clinical Research Article



Clinical Research Article

Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands

Luiz Eduardo Wildemberg,^{1,2} Aline Helen da Silva Camacho,³ Renan Lyra Miranda,³ Paula C. L. Elias,⁴ Nina R. de Castro Musolino,⁵ Debora Nazato,⁶ Raquel Jallad,^{7,8} Martha K. P. Huayllas,⁹ Jose Italo S. Mota,¹⁰ Tobias Almeida,¹¹ Evandro Portes,¹² Antonio Ribeiro-Oliveira Jr.,¹³ Lucio Vilar,¹⁴ Cesar Luiz Boguszewski,¹⁵ Ana Beatriz Winter Tavares,¹⁶ Vania S. Nunes-Nogueira,¹⁷ Tânia Longo Mazzuco,¹⁸ Carolina Garcia Soares Leães Rech,¹⁹ Nelma Veronica Marques,¹ Leila Chimelli,³ Mauro Czepielewski,¹¹ Marcello D. Bronstein,^{7,8} Julio Abucham,⁶ Margaret de Castro,⁴ Leandro Kasuki,^{1,2} and Mônica Gadelha^{1,2,3}

¹Endocrine Unit and Neuroendocrinology Research Center, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho—Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Neuroendocrine Unit—Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Secretaria Estadual de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ³Neuropathology and Molecular Genetics Laboratory, Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Secretaria Estadual de Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ⁴Division of Endocrinology—Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School—University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil; ⁵Neuroendocrine Unit, Division of Functional Neurosurgery, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil; ⁶Neuroendocrine Unit—Division of Endocrinology and Metabolism—Escola Paulista de Medicina—Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brazil; ⁷Neuroendocrine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil; ⁸Cellular and Molecular Endocrinology Laboratory/LIM25, Discipline of Endocrinology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil; ⁹Neuroendocrinology and Neurosurgery unit Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brazil; ¹⁰Endocrinology and Metabolism Unit, Hospital Geral de Fortaleza, Secretaria Estadual de Saúde, Fortaleza, CE, Brazil; ¹¹Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil; ¹²Institute of Medical Assistance to the State Public Hospital, São Paulo, SP, Brazil; ¹³Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; ¹⁴Neuroendocrine Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco Medical School, Recife, PE, Brazil; ¹⁵Endocrine Division (SEMPR), Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil; ¹⁶Endocrine Unit—Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ¹⁷Department of Internal Medicine, São Paulo State University/

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in USA

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society. All rights reserved.
For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

<https://academic.oup.com/jcem> 2047

UNESP, Medical School, Botucatu, SP, Brazil;¹⁸Division of Endocrinology of Medical Clinical Department, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil; and ¹⁹Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

ORCID numbers: 0000-0002-2692-4960 (L. E. Wildemberg); 0000-0001-6059-0872 (L. Chimelli); 0000-0002-9250-3558 (M. Gadelha).

Abbreviations: AI, artificial intelligence; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CCA, complete case analysis; CV, cross-validation; fg-SRL, first-generation somatostatin receptor ligand; GB, gradient-boosted decision tree; GH, growth hormone; GHd, GH at diagnosis; GP, granulation pattern; IHC, immunohistochemistry; IGF, insulin-like growth factor; IGF-Id, IGF-I at diagnosis; KNN, k-nearest neighbor; LogReg, logistic regression; ML, machine learning; MLP, multilayer perceptron; pGH, pretreatment GH; pIGF-I, pretreatment IGF-I; RF, random forest; NPV, negative predictive value; SST, somatostatin receptor subtype; SVM, support vector machine; PPV, positive predictive value; ULN, upper limit of normal.

Received: 3 December 2020; Editorial Decision: 22 February 2021; First Published Online: 4 March 2021; Corrected and Typeset: 28 April 2021.

Abstract

Context: Artificial intelligence (AI), in particular machine learning (ML), may be used to deeply analyze biomarkers of response to first-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRLs) in the treatment of acromegaly.

Objective: To develop a prediction model of therapeutic response of acromegaly to fg-SRL.

Methods: Patients with acromegaly not cured by primary surgical treatment and who had adjuvant therapy with fg-SRL for at least 6 months after surgery were included. Patients were considered controlled if they presented growth hormone (GH) <1.0 ng/mL and normal age-adjusted insulin-like growth factor (IGF)-I levels. Six AI models were evaluated: logistic regression, k-nearest neighbor classifier, support vector machine, gradient-boosted classifier, random forest, and multilayer perceptron. The features included in the analysis were age at diagnosis, sex, GH, and IGF-I levels at diagnosis and at pretreatment, somatostatin receptor subtype 2 and 5 (SST2 and SST5) protein expression and cytokeratin granulation pattern (GP).

Results: A total of 153 patients were analyzed. Controlled patients were older ($P = .002$), had lower GH at diagnosis ($P = .01$), had lower pretreatment GH and IGF-I ($P < .001$), and more frequently harbored tumors that were densely granulated ($P = .014$) or highly expressed SST2 ($P < .001$). The model that performed best was the support vector machine with the features SST2, SST5, GP, sex, age, and pretreatment GH and IGF-I levels. It had an accuracy of 86.3%, positive predictive value of 83.3% and negative predictive value of 87.5%.

Conclusion: We developed a ML-based prediction model with high accuracy that has the potential to improve medical management of acromegaly, optimize biochemical control, decrease long-term morbidities and mortality, and reduce health services costs.

Key Words: acromegaly, machine learning, biomarker, prediction model, precision medicine, somatostatin receptor, somatostatin receptor ligands

Acromegaly treatment may involve surgical, medical, and/or radiation therapies, but a significant number of patients are not biochemically controlled even with a multimodal approach (1). A recent study evaluated several National Acromegaly Registries and found a median control rate of 61% (range 37-76%) (2). Surgery was the most common treatment in all series, but its success rates have not changed over time despite improvement in

surgical techniques. The use of radiotherapy has progressively decreased, mainly due to the increasing availability of medical treatment (2). In turn, the increase in medical therapy use has led to higher biochemical control rates over time (2). Nevertheless, in the German Acromegaly Register, roughly one-fourth of medically treated patients had insulin-like growth factor (IGF)-I levels above the upper limit of normal (ULN) (3). Therefore,

improvement in medical therapy is the key to promoting higher biochemical control rates among patients with acromegaly.

This improvement may be achieved by the development of drugs or new formulations of available drugs, such as pasireotide or octreotide oral formulation (4, 5). Another option is a more rational use of available drugs, which is the main purpose of what is called precision medicine (6). It involves the use of biomarkers and models that allow us to distinguish good vs poor responders to a given therapy, improving therapeutic outcomes, reducing costs, and minimizing adverse effects (6, 7). The concept of precision medicine for acromegaly management has been increasingly discussed (6, 8-13).

First-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRLs) are the mainstay of acromegaly medical treatment, but control rates with this class of medication are approximately 40% (14). Diverse factors have been investigated as possible biomarkers of biochemical response/control to fg-SRL in acromegaly (15, 16). Mostly, they have been individually evaluated in small series. The combined use of different biomarkers might enhance their accuracy to predict biochemical response to fg-SRL. Artificial intelligence (AI), more specifically machine learning (ML), is a useful tool to study the impact of different biomarkers on the therapeutic response simultaneously and to design accurate prediction models (17).

The purpose of this study was to develop a prediction model of therapeutic response to fg-SRL in acromegaly based on several biomarkers, with consequent optimization of acromegaly management.

Material and Methods

This was a national multicenter study including 16 Brazilian reference centers specializing in the treatment of pituitary pathologies. The study was registered at Plataforma Brasil (67507417.7.1001.5257), approved by individual Institutional Review Boards/Ethics Committee at each center, and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients signed informed consent prior to study entry.

Inclusion Criteria

Inclusion criteria consisted of (1) laboratory and histopathological diagnosis of acromegaly; (2) surgical resection of the growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma and availability of formalin-fixed paraffin embedded tissue for immunohistochemical analysis; and (3) treatment with long-acting fg-SRL (octreotide long actin release or lanreotide autogel) for at least 6 months after surgery at an

appropriate dose, with pre- and posttherapy biochemical data available.

Exclusion Criteria

Patients were not included in the study if they were treated with SRL, a dopamine agonist, pegvisomant, or radiotherapy prior to surgery.

Data Collection

Demographic (age at diagnosis and sex) and laboratory (GH and IGF-I levels at diagnosis, before, and after medical treatment) data were collected.

Definition of Treatment Response

GH and IGF-I levels were analyzed after at least 6 months of treatment with the maximum necessary fg-SRL dose. Biochemical control was defined as GH <1.0 ng/mL and normal age-adjusted IGF-I (18). GH and IGF-I were measured locally. GH was evaluated as a single random measurement and is expressed in absolute values. IGF-I is expressed in relation to its ULN (ie, \times ULN = absolute IGF-I level divided by the age-adjusted ULN of the reference range).

Immunohistochemistry

All participant centers provided paraffin blocks, or alternatively pathology slides, for immunohistochemical analysis at the central laboratory (Neuropathology and Molecular Genetics Laboratory—Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer), where all the procedures were performed. Before immunohistochemistry (IHC), a hematoxylin-eosin slide was analyzed by an experienced neuropathologist (A.H.C.) to evaluate if the sample was appropriate for inclusion in the study. IHC was performed using monoclonal antibodies against SST2 (UMB-1), SST5 (UMB-4), and CAM5.2 as previously described (19).

SST2 and SST5 were evaluated using the immunoreactivity score, as previously described, and high expression was defined as an immunoreactivity score >5 (20). Tumors were classified according to cytokeratin granulation pattern (GP) as previously described (21). The samples were analyzed by 2 observers (A.H.C. and L.E.W.) blinded to biochemical response data, and discordant results were evaluated by a third observer (L.C.).

Statistical Analysis

Demographic, laboratory, and immunohistochemical data are summarized by descriptive statistics adequate to the

variable type. The number of valid observations (n), median, and range (maximal and minimum values) were used to summarize numerical variables. Frequency and percentage are given for categorical variables.

Bivariate analysis with Mann–Whitney test for numerical variables and chi-squared test for categorical variables was performed to study individual associations of evaluated factors with biochemical control on fg-SRL treatment.

Differences were taken to be statistically significant at $P < .05$.

Machine Learning

Training and test sets

In order to apply ML algorithms, the dataset was split into a training set and a test set (4:1). Data were randomly split, and after each split, it was checked if there was a statistically significant difference in feature values between the training and test sets. The P value for each feature was $>.05$, so the dataset could be used for the following steps. The training set was used to evaluate performance and to fine-tune the models, and afterwards, the test set was used to validate the performance of the resulting models.

Missing data handling

Three different data imputation methods were tested to handle missing values (1): complete case analysis (CCA), where only patients who had all evaluated features were included in the analysis (2); single imputation by filling missing values with the respective training set median or mean for each feature; and (3) k-nearest neighbor (KNN), a ML algorithm that was used to estimate missing values (22).

Training and evaluation

Six models were evaluated on the training set: logistic regression (LogReg), KNN classifier (for prediction of biochemical control, KNNc), support vector machine (SVM), gradient-boosted decision trees (GBs), random forest (RF), and multilayer perceptron (MLP). Parameter tuning for each model was performed using GridSearch. Model performance was evaluated using 5-fold stratified cross-validation (CV); in this way, the training set was divided into 5 subsets, and the models were trained 5 times: each of those sets was used as a validation set once, the other 4 sets being used as training sets. The results are expressed as mean area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) along with the validation SD. The imputation methods were applied within each training subset of the CV and only then used to transform the respective validation set; in this way, data leakage was avoided. If there

was no initial benefit from the data imputation methods, they were not used for further analysis.

The features included were age (age at diagnosis), sex, GH at diagnosis (GHd), pretreatment GH (pGH), IGF-I at diagnosis (IGF-Id), pretreatment IGF-I (pIGF-I), SST2, SST5, and GP. The effect of reducing the number of initial features on model performance was tested by removing a feature at a time and evaluating the resulting CV AUROC score of the subset of features (number of features on subsets = $n_{\text{features}} - 1$). The subset of features that led to a higher score was used, and the process was repeated with another feature removal until there was only 1 feature left. The feature set that yielded the best result for each model was used for performance evaluation on the test set. Final models were compared regarding accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). This process was performed to predict 2 classes: controlled and uncontrolled patients. All analyses were performed using Python version 3.6 and the scikit-learn module.

Results

General Characteristics, Immunohistochemical Profiling, and Treatment Response Data

We received samples from 202 patients. After histopathological examination, 49 (24%) samples were excluded due to poor quality, resulting in a total of 153 patients included in the final analysis. Population characteristics are presented in Table 1.

Table 1. General characteristics, immunohistochemical profiling and treatment response data

Data (n)	Results
Female/male (n = 153)	88/65
Age at diagnosis (n = 153)	42 years (22-74)
Macroadenomas (n = 153)	96%
At diagnosis	
GH (n = 145)	55 $\mu\text{g/L}$ (1.1-611)
IGF-I (n = 143)	3.7 \times ULN (1.3-11.6)
Before treatment with fg-SRL	
GH (n = 143)	12 $\mu\text{g/L}$ (0.1-209)
IGF-I (n = 147)	2.8 \times ULN (1.2-6.7)
Densely granulated (n = 141)	72 (51%)
High SST2 expression (n = 149)	112 (75%)
High SST5 expression (n = 147)	82 (56%)
Biochemical control (n = 153)	52 (34%)

Abbreviations: GH, growth hormone; IGF-I, insulin like growth factor type I; \times ULN, times the upper limit of normal; fg-SRL, first generation somatostatin receptor ligand; SST2, somatostatin receptor subtype 2; SST5, somatostatin receptor subtype 5.

Predictors of Biochemical Control

The female/male ratio was similar between uncontrolled and controlled patients, but the latter group was significantly older (46 vs 39 years; $P = .002$) and had lower median GHd (20.7 $\mu\text{g/L}$ vs 28.6 $\mu\text{g/L}$, $P = .01$) but similar IGF-Id. Before fg-SRL initiation, both pGH (2.4 $\mu\text{g/L}$ vs 6.4 $\mu\text{g/L}$) and pIGF-I levels (1.9 \times ULN vs 3.0 \times ULN) were lower in controlled patients ($P < .001$ for both).

Patients with densely granulated tumors were more likely to achieve biochemical control than those with sparsely granulated adenomas (46% vs 26%; $P = .014$). Disease control was also higher in patients expressing high levels of SST2 than in those with low SST2 (43% vs 8%; $P < .001$). High SST2 expression predicted biochemical control with 94% sensitivity but low specificity (35%). PPV was 43% and NPV was 92%. Overall accuracy of the test was 55%. In contrast, control rates were similar between patients with high and low SST5 expression.

The findings related to predictors of biochemical control in response to fg-SRL are summarized in Table 2.

Prediction of Biochemical Control Using Machine Learning Models

The dataset used for training predictive ML models consisted of 153 patients who were included in the study, who were randomly split into training and test sets (4:1 ratio) until there was no significant difference between features from both sets. The descriptive statistics of the training and test sets used to train and evaluate ML models of biochemical control are presented in Fig. 1. Before applying the KNN imputation method, since there was no standard parameter that could fit all problems, the performance of the models was evaluated using varying numbers of nearest neighbors ($n_{\text{neighbors}}$: 2-20) combined with 2 different weight functions (uniform or distance), and the best set of parameters for each model was used (Fig. 2). The testing of data imputation methods demonstrated that there was a higher mean AUROC for 5 out of 6 models evaluated when the CCA approach was used, but there was also a higher CV SD. The sixth model was the KNNc model, for which the use of the KNN imputation method yielded a higher mean AUROC than the CCA method did. KNN imputation was superior to single imputation approaches for all models except the LogReg model (Fig. 1). Therefore, the CCA method and KNN imputation were used.

Under the CCA approach, the training set was used for hyperparameter tuning using a grid search with 5-fold CV for the 6 ML models investigated in this study with all 9 available features. The best accuracy/AUROC scores obtained for each model were LogReg = 0.747 \pm 0.061/0.7

Table 2. Predictors of biochemical control

Variables	Controlled	Uncontrolled	<i>P</i> value
Gender F:M (%)	61:39	56:44	.728
Age (years)	46 (23-69)	39 (22-74)	.002
At diagnosis			
GH ($\mu\text{g/L}$)	20.7 (1.1-174)	28.6 (1.4-611)	.01
IGF-I (\times ULN)	3.2 (1.3-11.6)	3.6 (1.5-7.8)	.185
Before treatment with fg-SRL			
GH ($\mu\text{g/L}$)	2.4 (0.1-16)	6.4 (1.0-209)	<.001
IGF-I (\times ULN)	1.9 (1.2-5.2)	3.0 (1.4-6.7)	<.001
Granulation pattern			.01
Densely (%)	46	54	
Sparsely (%)	26	74	
SST2 expression			<.001
High (%)	43	57	
Low (%)	8	92	
SST5 expression			.493
High (%)	33	67	
Low (%)	38	62	

Statistically significant *P* values are reported in bold letters.

Abbreviations: F, female; M, male; GH, growth hormone; IGF-I, insulin like growth factor type I; \times ULN, times the upper limit of normal; SST2, somatostatin receptor subtype 2; SST5, somatostatin receptor subtype 5.

18 \pm 0.078, KNNc = 0.642 \pm 0.084/0.592 \pm 0.089, SVM = 0.758 \pm 0.054/0.728 \pm 0.067, GB = 0.789 \pm 0.047/0.756 \pm 0.049, RF = 0.811 \pm 0.071/0.796 \pm 0.063, and MLP = 0.758 \pm 0.054/0.740 \pm 0.061 (Fig. 2A). Under KNN imputation, a grid search was performed for 5 models; SVM was not included since it responded poorly with this method. The best accuracy/AUROC scores obtained for each model were LogReg = 0.674 \pm 0.054/0.718 \pm 0.077, KNNc = 0.746 \pm 0.064/0.702 \pm 0.083, GB = 0.746 \pm 0.053/0.719 \pm 0.091, RF = 0.775 \pm 0.064/0.752 \pm 0.072, and MLP = 0.651 \pm 0.093/0.688 \pm 0.053 (Fig. 2B). The parameters that were used to achieve the best performance with each model are presented elsewhere (23). RF and GB were the best-performing candidates on this dataset, but the performance of all models was further evaluated by varying the number of features selected for the analysis.

After evaluating the performance of each model during feature selection with the CCA method, the best-performing models were the SVM (AUROC = 0.824 \pm 0.024) with 3 features (SST2, age, pIGF-I) followed by the SVM (AUROC = 0.808 \pm 0.067) with 7 features (SST2, SST5, GP, sex, age, pGH, pIGF-I), and RF (AUROC = 0.803 \pm 0.055) with 7 features (SST2, SST5, sex, age, IGF-Id, pGH, pIGF-I) (Fig. 3). These 3 models were further evaluated on the test set, and they performed as follows: SVM with 3 features, accuracy = 81.8%/sensitivity = 71.4%/specificity = 86.6%/PPV = 71.4%/NPV = 86.6%; SVM with 7 features, accuracy = 86.3%/sensitivity = 71.4%/specificity = 93.3%/

PPV = 83.3%/NPV = 87.5%; and RF with 7 features, accuracy = 72.7%/sensitivity = 73.3%/specificity = 73.3%/PPV = 55.5%/NPV = 84.6%. Given these results, the SVM with 7 features was shown to be the best model to predict biochemical control, followed by the SVM with 3 features. The ML-trained prediction model is available at <https://github.com/teclabgen/AcroBC>.

With KNN imputation, the best-performing models were RF (AUROC = 0.769 ± 0.071) with 3 features (SST2, pGH and pIGF-I), followed by RF (AUROC = 0.763 ± 0.042)

with 6 features (SST2, SST5, age, GHd, pGH, pIGF-I) (Fig. 4). These 2 models were further evaluated on the held-out test set, with performance results as follows: RF with 3 features, accuracy = 74.2%/sensitivity = 60%/specificity = 80.9%/PPV = 60.0%/NPV = 80.9%; and RF with 6 features, accuracy = 64.5%/sensitivity = 50.0%/specificity = 71.4%/PPV = 45.4%/NPV = 75.0%.

Discussion

Acromegaly medical management requires life-long treatment with high costs, which varies in Brazil from US\$7195.00 to US\$15 970.00 per patient per year (24). Therefore, more rational drug prescription would have a huge impact on the already elevated costs of acromegaly management, which is especially relevant in developing countries. Moreover, quality of life is significantly impaired in patients with acromegaly (25). The effects of this lifelong treatment as well as biochemical control on the quality of life of patients with acromegaly are inconclusive, but the use of long-acting SRL seems to negatively affect quality of life (25). On the other hand, a systematic review and meta-analysis has shown that adjuvant medical therapy associated with better disease control was responsible for normalizing mortality rates in patients with acromegaly in recent years (26). Likewise, disease control improves established comorbidities and prevents the development of new comorbidities (25). Therefore, a patient-directed therapy choice (personalized treatment), with higher chances of disease control, would help significantly reduce treatment costs, acromegaly mortality, and the frequency of long-term morbidities associated with uncontrolled disease and would avoid the unnecessary use of drugs with negative effects on quality of life. In this context, interest in precision medicine applied to acromegaly treatment has been increasing

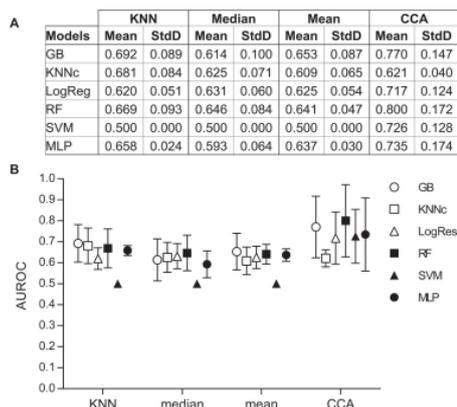


Figure 1. Effect of imputation method on machine learning model performance. (A) Summary of the performance of each model when different imputation methods are applied. (B) Graphical representation of A. Values are expressed as mean and SD of the area under the receiving operating characteristic curve (AUROC). CCA, complete case analysis; KNN, k nearest neighbor; GB, gradient-boosted decision tree; KNNc, KNN classifier; LogReg, logistic regression; RF, random forest; SVM, support vector machine; MLP, multilayer perceptron.

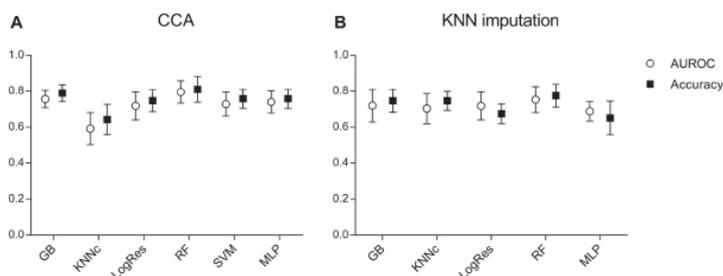


Figure 2. Machine learning model performance after hyperparameter tuning. (A) Highest accuracy and area under the receiving operating characteristic curve (AUROC) for each model after grid search with CCA (GB = 0.789 ± 0.047/0.756 ± 0.049, KNNc = 0.642 ± 0.084/0.592 ± 0.089, LogReg = 0.747 ± 0.061/0.718 ± 0.078, RF = 0.811 ± 0.071/0.796 ± 0.063, SVM = 0.758 ± 0.054/0.728 ± 0.067, and MLP = 0.758 ± 0.054/0.740 ± 0.061). (B) Highest accuracy and AUROC for each model after grid search with KNN imputation (GB = 0.746 ± 0.053/0.719 ± 0.091, KNNc = 0.746 ± 0.064/0.702 ± 0.083, LogReg = 0.674 ± 0.054/0.718 ± 0.077, RF = 0.775 ± 0.064/0.752 ± 0.072 and MLP = 0.651 ± 0.093/0.688 ± 0.053).

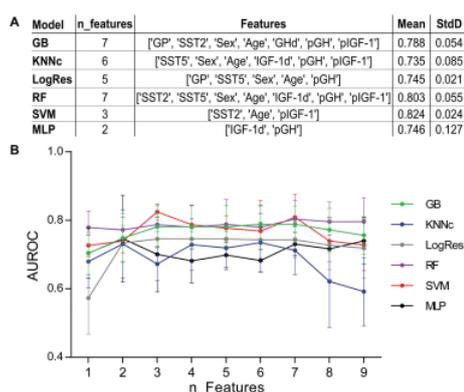


Figure 3. Model performance with number-of-feature reduction under CCA (A) Summary of the number of features that achieved the best performance for each model. (B) Resulting performance for each model after each round of feature removal. Values are expressed as mean and SD of the area under the receiving operating characteristic curve (AUROC). GB = gradient-boosted decision trees; KNnc, KNN classifier; LogReg, logistic regression; RF= random forest; SVM, support vector machine; MLP, multilayer perceptron.

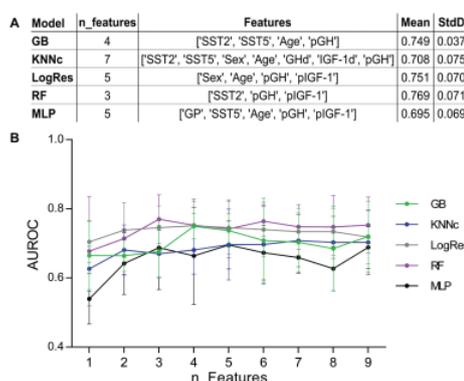


Figure 4. Model performance with number of feature reduction using KNN imputation. (A) Summary of the number of features that achieved the best performance for each model. (B) Resulting performance for each model after each round of feature removal. Values are expressed as mean and SD of the area under the receiving operating characteristic curve (AUROC). GB, gradient-boosted decision trees; KNnc, KNN classifier; LogReg, logistic regression; RF= random forest; MLP, multilayer perceptron.

in recent years, which can be shown by several articles on the subject (6, 8-13).

In this study, we have confirmed previous data showing that age has a strong impact on disease control during fg-SRL therapy, with older patients presenting a higher chance of attaining normal GH and IGF-I levels (16). In

contrast, we did not observe an association between sex and biochemical control, which has been previously suggested (27). Biochemical control rate was higher in patients with densely granulated adenomas (16, 21). Finally, as expected, biochemical control in patients harboring tumors with low SST2 expression was much less frequent than in those with high expression. SST2 expression is the most recognized biomarker of response to fg-SRL (20, 28-35). An absent or weak SST2 expression is the main explanation for the biochemical resistance to fg-SRL, since these drugs exert their effect mainly through this receptor subtype (16). However, the presence of the receptor does not guarantee a biochemical response, which can be evidenced by the low PPV found in this study (43%). SST5 expression was not associated with the response to medical therapy in this cohort, similar to what has been demonstrated in other studies (29, 35). It is important to note that truncated SST5 variants, which were shown to confer resistance to treatment with fg-SRL, were not evaluated (36). In a multivariate analysis including all the aforementioned parameters, age at diagnosis, premedical treatment GH, premedical treatment IGF-I, and high SST2 expression were determinants of biochemical control (data not shown). Also, densely granulated tumors exhibited higher SST2 expression (data not shown), indicating that this may be the explanation for the higher control rates found in densely granulated tumors.

AI is an important tool in the evolution of medicine towards personalized treatment, in opposition to a trial-and-error approach, which is the main approach used today. This technique has been used for the evaluation of sellar disorders, including pituitary neoplasms, acromegaly, Cushing's disease, craniopharyngioma, and GH deficiency (37). Particularly in acromegaly, studies have evaluated facial characteristics to detect patients (38-40), magnetic resonance imaging features to identify responders to fg-SRL treatment (41, 42), and an ML-based model to predict response to surgical therapy (43). To the best of our knowledge, this is the first study to develop a model to predict response of patients with acromegaly to fg-SRL treatment.

As mentioned above, most biomarkers of response to fg-SRL treatment in acromegaly have been evaluated individually and in small studies, limiting their prediction capability. Moreover, different patient populations and methods have been applied in these studies, precluding the combination of results to optimize their predictive ability. We evaluated several biomarkers in a large and homogeneous cohort of patients with acromegaly who had not been medically treated before surgery, unlike the majority of other studies. This is highly important since it has been demonstrated that treatment with fg-SRL reduces SST2 expression (35), which would have a direct influence on the most important biomarker. Additionally, all tumor samples

were analyzed by an experienced neuropathologist before inclusion to ensure that only adequate samples were evaluated.

In this study, for the ML evaluation, we handled missing data in 3 ways: CCA, median/mean imputation, and KNN imputation. Before feature selection, the method that yielded the best results in 5 out of 6 ML models evaluated was CCA, whereas KNN imputation achieved a better result when KNNc was used to predict biochemical control. Moreover, we performed feature selection in all ML models to identify which feature set would be more adequate for each model, which was applied with both CCA and KNN imputation. In this way, we were assured that the best model was obtained.

After thorough data processing, the model that best performed was the SVM with 7 features, which included the biomarkers age, sex, pretreatment GH and IGF-I levels, SST2 and SST5 expression, and GP. It was able to predict biochemical control with high accuracy (86.3%), PPV (83.3%), and NPV (87.5%). This model performed considerably better than SST2 expression alone, increasing the accuracy from 55% to 86% and the PPV from 43% to 83%.

Other authors have evaluated biomarkers of response to medical treatment, developing prediction models or cluster of patients with different likelihood of response. Coopmans et al. (44) evaluated several clinical, biochemical and imaging parameters as predictors of response to fg-SRL and found that baseline IGF-I concentration and bodyweight were determinants of biochemical response, with an AUROC of 0.77, a value lower than what was found in our study (0.824). Puig-Domingo et al. (11) evaluated several molecular markers of response to fg-SRL using real-time reverse transcription polymerase chain reaction and found SST2, Ki-67, and E-cadherin to be associated with response to these drugs. E-cadherin had the best discriminatory power, with an AUROC of 0.74, also lower than ours. Cuevas-Ramos et al. (45) classified patients with acromegaly in 3 clusters based on several parameters. They found different probability of disease control among the 3 clusters, being frequent in Type 1 patients and rare in Type 3; however, these odds were not quantified.

All biomarkers included in this prediction model are already available (demographic data and hormone levels) or affordable (immunohistochemistry). Therefore, it is a model that can be readily applied in clinical practice. There may be a concern that SST2 expression is not evaluated in most centers, but it is performed in some referral centers and centers where it may not be worthwhile to implement this evaluation can easily send material for those central laboratories. The model obtained is available on the GitHub repository alongside a simple code to aid in using

it to test new data, as mentioned in the Results section. The trained model expresses the result as a likelihood of belonging to the controlled or noncontrolled group after fg-SRL treatment, which could potentially aid physicians in decision making.

The major strength of the present study was its large homogeneous cohort of patients with acromegaly from several reference centers for the treatment of pituitary tumors, with histopathological examination by the same examiners. Moreover, IHC was performed with a robust and standardized method that has been previously published (19, 46, 47) and whose results were evaluated by 2 blinded examiners. Finally, we employed ML techniques to improve the accuracy of the prediction model compared with other models already published, with the advantage of presenting a percentual likelihood of disease control. The main limitation of this study is its retrospective nature. Also, combining this model with radiomics could have increased the model's performance (48). Although the number of patients included in this study was indeed large for acromegaly studies, these results should be validated in different cohorts, especially in prospective studies. We believe this study indicates the future horizon of precision medicine in the management of acromegaly.

In conclusion, we developed an ML-based prediction model with high accuracy using biomarkers that are routinely available in all patients (age, hormone levels) or are affordable (SST2 and CAM5.2 IHC). It can improve medical management of acromegaly by helping to make rational therapy choices, thus reducing acromegaly morbidity and mortality, the therapeutic burden on patient's quality of life and health services costs.

Acknowledgments

Financial Support: This study was funded by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Additional Information

Correspondence: Mônica R. Gadelha, Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, 9th floor, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro 21941-913, Brazil. Email: mgadelha@hucff.ufrj.br.

Disclosures: L.E.W. received speaker fees from Novartis and participated on advisory board for Crinetics; R.S.J. has received speaker fee from Novartis and Ipsen; and is sub-Investigator of Clinical Trials for Novartis and Ipsen; A.R.O.J. works for Ipsen Bioscience; L.V. has received speaker fees from Novartis and Ipsen; V.S.N.N. has received speaker fees and participated on advisory boards from Novartis and Ipsen; TLM has received speaker fees from Novartis and Ipsen; N.V.M. has received speaker fees from Novartis and Ipsen; M.D.B. has received speaker fees from Novartis and Ipsen and is a member of steering committees Chi-

asma, Ipsen, and Novartis; L.K. has received speaker fees from Novartis and Ipsen; M.R.G. has received speaker fees from Novartis, Ipsen, and Crinetics and is a member of advisory board for Novartis, Chiasma, and Crinetics.

Data Availability: Some or all datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-678.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264.
- Quinkler M, Petroff D, Knappe UJ, Schopohl J, Tönjes A, Schmid SM. Medical therapy of acromegaly in Germany 2019—data from the German acromegaly registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;129(3):216-223.
- Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1699-1708.
- Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):579-588.
- Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89-R100.
- Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, et al. Clinical applications of personalized medicine: a new paradigm and challenge. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):194-203.
- Wildemberg LE, Kasuki L, Gadelha MR. Precision medicine in the medical management of pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Metab Res.* 2018;1:57-62.
- Gadelha MR. A paradigm shift in the medical treatment of acromegaly: from a 'trial and error' to a personalized therapeutic decision-making process. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):1-2.
- Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):3-14.
- Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):375-389.
- Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract.* 2019;25(4):379-393.
- Ku CR, Melnikov V, Zhang Z, Lee EJ. Precision therapy in acromegaly caused by pituitary tumors: how close is it to reality? *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(2):206-216.
- Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):100-108.
- Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(5):238-246.
- Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary.* 2017;20(1):109-115.
- Angehrn Z, Haldna L, Zandvliet AS, et al. Artificial intelligence and machine learning applied at the point of care. *Front Pharmacol.* 2020;11:759.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al.; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-248.
- Coelho MCA, Vasquez ML, Wildemberg LE, et al. Molecular evidence and clinical importance of β -arrestins expression in patients with acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2018;22(4):2110-2116.
- Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E66-E71.
- Obari A, Sano T, Ohyama K, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol.* 2008;19(2):82-91.
- Jerez JM, Molina I, García-Laencina PJ, et al. Missing data imputation using statistical and machine learning methods in a real breast cancer problem. *Artif Intell Med.* 2010;50(2):105-115.
- Wildemberg LE, da Silva Camacho AH, Miranda RL, et al. *Machine learning-based prediction model for treatment of acromegaly with first-generation somatostatin receptor ligands.* V1 ed. Harvard Dataverse; Deposited January 7, 2021. doi:10.7910/DVN/B3BYLF
- Leonart LP, Riveros BS, Krahn MD, Pontarolo R. Pharmacological acromegaly treatment: cost-utility and value of information analysis. *Neuroendocrinology.* 2020.
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-332.
- Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):L5-L6.
- Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010;13(1):18-28.
- Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1412-1417.
- Takei M, Suzuki M, Kajiya H, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor (SSTR) subtypes 2A and 5 in pituitary adenoma from acromegalic patients: good correlation with preoperative response to octreotide. *Endocr Pathol.* 2007;18(4):208-216.
- Plöckinger U, Albrecht S, Mawrin C, et al. Selective loss of somatostatin receptor 2 in octreotide-resistant growth

- hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1203-1210.
31. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(1):38-43.
 32. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, et al. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment. *Pituitary.* 2009;12(4):297-303.
 33. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):295-303.
 34. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):490-498.
 35. Casar-Borota O, Heck A, Schulz S, et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1730-E1739.
 36. Luque RM, Ibáñez-Costa A, Neto LV, et al. Truncated somatostatin receptor variant sst5TMD4 confers aggressive features (proliferation, invasion and reduced octreotide response) to somatotropinomas. *Cancer Lett.* 2015;359(2):299-306.
 37. Qiao N. A systematic review on machine learning in sellar region diseases: quality and reporting items. *Endocr Connect.* 2019;8(7):952-960.
 38. Meng T, Guo X, Lian W, et al. Identifying facial features and predicting patients of acromegaly using three-dimensional imaging techniques and machine learning. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:492.
 39. Wei R, Jiang C, Gao J, et al. Deep-learning approach to automatic identification of facial anomalies in endocrine disorders. *Neuroendocrinology.* 2020;110(5):328-337.
 40. Kong X, Gong S, Su L, Howard N, Kong Y. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBioMedicine.* 2018;27:94-102.
 41. Fan Y, Jiang S, Hua M, Feng S, Feng M, Wang R. Machine learning-based radiomics predicts radiotherapeutic response in patients with acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:588.
 42. Kocak B, Durmaz ES, Kadioglu P, et al. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI. *Eur Radiol.* 2019;29(6):2731-2739.
 43. Fan Y, Li Y, Li Y, et al. Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transphenoidal surgery among patients with acromegaly. *Endocrine.* 2020;67(2):412-422.
 44. Coopmans EC, Korevaar TIM, van Meyel SWF, et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa387.
 45. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):122-131.
 46. Antunes X, Ventura N, Camilo GB, et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine.* 2018;60(3):415-422.
 47. Coelho MCA, Vasquez ML, Wildemberg LE, et al. Clinical significance of filamin A in patients with acromegaly and its association with somatostatin and dopamine receptor profiles. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-018-37692-3.
 48. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749-762.

VII.3. Anexos C - Apresentações em congressos

VII.3.1 Anexo C1 – Apresentação oral – Melhores temas livres

Pasireotide LAR treatment is able to normalize IGF-I levels even in acromegaly patients completely resistant to first-generation somatostatin receptor ligands

CATEGORIA: ACROMEGALIA

1414 PASIREOTIDE LAR TREATMENT IS ABLE TO NORMALIZE IGF-I LEVELS EVEN IN ACROMEGALY PATIENTS COMPLETELY RESISTANT TO FIRST-GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS

Nelma Verônica Marques Doria da Silva¹; Leandro Kasuki Jomori de Pinho¹; Mônica Roberto Gadelha¹; Luiz Eduardo Wildemberg¹

¹. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introduction: Several biomarkers of response to first-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRL), which are the main medical treatment option in acromegaly, have been evaluated, some of them with very robust data. However, for pasireotide, there is still a lack of concrete evidence of predictors of response. It has been demonstrated that all patients responsive to pasireotide LAR were partially responsive to fg-SRL. Another study showed a negative correlation between IGF-I decrease by fg-SRL and tumor volume reduction by pasireotide. **Objective:** To evaluate whether response to fg-SRL correlates with biochemical control by pasireotide LAR. **Methods:** Retrospective study by chart review of acromegaly patients not controlled by fg-SRL who were treated with pasireotide at a single center. Biochemical control was considered as normal age-adjusted IGF-I levels. Resistance to fg-SRL was considered as an IGF-I decrease after at least 6 months of treatment with highest dose < 50%. Patients who presented an IGF-I decrease < 20% were considered as completely resistant. **Results:** Among 52 patients treated with pasireotide LAR, data in respect to response to fg-SRL was available in 38. Of these, 27 (71%) were resistant to fg-SRL and among them 16 (42%) were completely resistant. Overall, biochemical control with pasireotide was achieved in 22 (58%). Controlled patients had, at baseline, lower GH levels (3.25 vs. 5.35 ng/mL, $p = 0.041$) and tumor diameter (1.5 vs. 2.0 cm, $p = 0.009$). Percent GH and IGF-I reduction after treatment with fg-SRL was higher in controlled patients (67 vs. 22% $p = 0.009$ and 42 vs. 15% $p = 0.021$, respectively). Although uncontrolled patients presented worst response to fg-SRL, 12 (44%) resistant patients and seven (44%) completely resistant patients had normal IGF-I levels after pasireotide LAR treatment. Controlled patients presented higher tumor reduction (26 vs. 0%, $p = 0.013$), but this reduction was not correlated with GH nor IGF-I reduction by fg-SRL. **Conclusion:** Our data indicates that pasireotide is a viable treatment option even in patients completely resistant to fg-SRL.

Keywords: acromegaly; pasireotide; first-generation somatostatin receptor ligands.



APRESENTAÇÃO DOS MELHORES TEMAS LIVRES

 **HOTEL BOURBON – AUDITÓRIO**

 **25/11/2023 – 17:15-19:15**

 **17:15-17:27**

TEMA: DEFICIÊNCIA DE GH

1364 MODEL-BASED ANALYSIS OF IGF-I RESPONSE, DOSING, AND MONITORING FOR ONCE-WEEKLY SOMAPACITAN IN CHILDREN WITH GH DEFICIENCY

Rasmus Juul Kildemoes¹; Arthur Lyra²; Yassine Kamal Lyauk¹; Joanne C. Blair³; Bradley S. Miller⁴; Jun Mori⁵; Michael Højby Rasmussen¹; Philippe F. Backeljauw⁶

1. Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca. 2. Novo Nordisk, São Paulo, SP, Brasil. 3. Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, Inglaterra. 4. University of Minnesota Medical School, M Health Fairview Masonic Children's Hospital, Minneapolis, Estados Unidos da América. 5. Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, Osaka, Japão. 6. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Estados Unidos da América.

 **17:27-17:39**

TEMA: DEFICIÊNCIA DE GH

1391 A PUTATIVE PATHWAY OF GROWTH HORMONE-INDUCED NEUROMUSCULAR DYSFUNCTION

Vishwajeet Puri¹; Rabia Basri¹; Bijinu Balakrishnan¹; John J. Kopchick¹

1. Department of Biomedical Sciences and Diabetes Institute, Heritage College of Osteopathic Medicine, Ohio University, Athens, OH, USA.

 **17:39-17:51**

TEMA: SÍNDROME DE CUSHING

1401 BUDGET IMPACT ANALYSIS OF CABERGOLINE FOR MEDICAL TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE IN BRAZIL

Vania dos Santos Nunes Nogueira¹; Julia Simões Corrêa Galendi²; Lukas Fernando de Oliveira Silva¹; Manoel Ricardo Alves Martins³

1. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp), Botucatu, SP, Brasil. 2. Institute of Health Economics and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Cologne, Germany, Cologne, Alemanha. 3. Departamento de Medicina Clínica e Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

 **17:51-18:03**

TEMA: IMAGEM EM NEUROENDOCRINOLOGIA

1408 DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING DOES NOT SEEM TO BE A PREDICTOR OF CONSISTENCY IN PITUITARY ADENOMAS

Monique Alvares Barbosa¹; Eduardo Giardini Rodovalhe Pereira¹; Paulo José da Mata Pereira¹; André Accioly Guasti¹; Felipe Andreiuolo¹; Leila Chimelli¹; Leandro Kasuki Jomori de Pinho¹; Nina Ventura¹; Mônica Roberto Gadelha¹

1. Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

 **18:03-18:15**

TEMA: ACROMEGALIA

1414 PASIREOTIDE LAR TREATMENT IS ABLE TO NORMALIZE IGF-I LEVELS EVEN IN ACROMEGALY PATIENTS COMPLETELY RESISTANT TO FIRST-GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS

Nelma Verônica Marques Dória da Silva¹; Leandro Kasuki Jomori de Pinho¹; Mônica Roberto Gadelha¹; Luiz Eduardo Wildemberg¹

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

VII.3.2 Anexo C2 – Apresentação poster

Combination therapy with cabergoline can be an option for patients partially resistant to pasireotide



TRABALHOS
CIENTÍFICOS

CATEGORIA: ACROMEGALIA

1413 COMBINATION THERAPY WITH CABERGOLINE CAN BE AN OPTION FOR PATIENTS PARTIALLY RESISTANT TO PASIREOTIDE

Nelma Verônica Marques Doria da Silva¹; Luiz Eduardo Wildemberg¹; Mônica Roberto Gadelha¹; Leandro Kasuki Jomori de Pinho¹

¹. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introduction: Pasireotide is a second-generation somatostatin receptor ligand (SRL) that is usually prescribed for patients that are resistant to first-generation SRL (fg-SRL) allowing disease control in up to 56% of the patients in real-life series. In those patients that do not achieve disease control with pasireotide, the addition of cabergoline (CAB) may be an option, as the combination of fg-SRL and CAB allow disease control in approximately 30% of patients not controlled with fg-SRL. However, the combination of pasireotide and CAB has never been described in the literature. **Objective:** To describe three case reports of successful control of acromegaly after addition of CAB to patients partially resistant to pasireotide. **Case reports:** Three patients with fg-SRL-resistant acromegaly and IGF-I values prior to the use of pasireotide of 2.6 x the upper limit of normal range (xULN), 3.3 xULN and 2.8 xULN, of which two of the patients had already received prior treatment with combination therapy of fg-SRL and CAB, without disease control. These three patients started treatment with pasireotide without IGF-I normalization at the maximum dose (60 mg every 4 weeks), with IGF-I levels prior to CAB association of 2.05 xULN, 1.6 xULN and 2.02 xULN, respectively. Combination therapy with CAB at a dose of 1.5mg per week was started and two patients achieved control of acromegaly with this dose. In these two patients a dose reduction of pasireotide to 20 mg was possible, with maintenance of biochemical control (IGF-I 0.77 xULN and 0.48 xULN at last visit). Due to incomplete biochemical response, adjustment of CAB up to 2.5 mg/week was necessary for the third patient who achieved disease control with pasireotide 60 mg plus CAB 2.5 mg/week (IGF-I 0.89 xULN at last visit). All patients had no symptoms of disease activity with combination therapy. **Conclusion:** We described for the first-time that in patients with acromegaly that are partially resistant to pasireotide therapy, the addition of CAB can be an option to achieve disease control and may allow dose reduction of pasireotide in some patients.

Keywords: acromegaly; pasireotide; cabergoline.

VII.3.3 Anexo C3 – Apresentação poster

Acute two-hour trial of octreotide as a predictor of response to treatment with first-generation somatostatin receptor ligands



TRABALHOS
CIENTÍFICOS

CATEGORIA: ACROMEGALIA

1411 ACUTE TWO-HOUR TRIAL OF OCTREOTIDE AS A PREDICTOR OF RESPONSE TO TREATMENT WITH FIRST-GENERATION SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS

Jaqueline Magalhaes da Silva¹; Nelma Verônica Marques Doria da Silva¹;
Luiz Eduardo Wildemberg¹; Leandro Kasuki¹; Mônica Roberto Gadelha¹

1. Centro de Pesquisa em Neuroendocrinologia/Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Introduction: First-generation somatostatin receptor ligands (fg-SRL) are the first drug treatment option in most patients with acromegaly. However, the high cost of these drugs, their effectiveness in only a subgroup of patients and the growing possibility of new drugs for the treatment of this condition, makes it essential to recognize factors that can help in the best therapeutic indication. Several clinical, biochemical, immunohistopathological, molecular and imaging parameters have already been studied for this purpose. The acute test (AT) with subcutaneous octreotide (SC) has already been evaluated in many studies but the results, so far, are conflicting.

Materials and Methods: Retrospective study by reviewing the medical chart of patients followed at the neuroendocrinology outpatient clinic of the HUCFF/UFRJ from June 2003 to June 2019. AT was performed with the administration of 0.1 mg of octreotide SC with blood collection for GH dosage before and 2 hours after administration, before starting chronic treatment with fg-SLR. Patients with GH > 1 ng/mL and/or IGF-I above the upper limit of normal for age (ULN) after at least 6 months with maximal dose of fg-SRL were considered as non-responders. **Results:** Total 91 patients were included, 54 (59%) women, with a median age at diagnosis of 45 years (18-82) and 76 (74%) had macroadenomas. Median GH at diagnosis was 34 ng/mL (1-231) and median IGF-I 3.1 xULN (1-7). A total of 69% of patients were considered non-responders to fg-SRL. The median drop of GH after AT was 67.7% (-15-95). Through a ROC curve, it was observed that a cut-off of GH fall in AT of 75% was able to identify responder patients with a sensitivity of 68% and specificity of 59%, with an area under the curve of 0.693 (p = 0.003). Of our patients, 53% had a drop in GH in the AT greater than or equal to 75%, while 78% had a drop greater than or equal to 50%. Considering the cutoff point of 75%, 21% of the patients who did not respond on the AT showed biochemical control, while 39% of the responders controlled it. However, this difference was not statistically significant (p = 0.106). **Conclusion:** Based on our data from a large, single-center sample, we conclude that AT (2 hours) with octreotide SC is not useful as a predictor of response to chronic treatment with fg-SRL.

Keywords: acromegaly; acute test; predictor response.

VII.3.4. Anexo C4 – Apresentação oral

Machine learning-based prediction model for acromegaly medical treatment



APRESENTAÇÃO ORAL

NEUROENDOCRINOLOGIA

AP-13 MACHINE LEARNING-BASED PREDICTION MODEL FOR ACROMEGALY MEDICAL TREATMENT

Luiz Eduardo Arondi Wildemberg, Aline Helen Camacho, Renan Lyra Miranda, Paula Elias, Nina Musolino, Debora Nazato, Raquel Jallad, Marta Huayllas, Jose Italo Mota, Tobias Almeida, Evandro Portes, Antonio Ribeiro, Lucio Vilar, Cesar Luiz Boguszewski, Ana Beatriz Winter, Vania Nunes, Tania Mazzuco, Carolina Leães, Nina Ventura, Nelma Veronica Marques, Leila Chimelli, Mauro A. Czepielewski, Marcello D. Bronstein, Julio Abucham, Margaret de Castro, Leandro Kasuki, Monica Roberto Gadelha

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, Unidade de Neuroendocrinologia e Neurocirurgia do Hospital Brigadeiro, Hospital Geral de Fortaleza, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Santa Casa de Porto Alegre

Context: Artificial intelligence (AI), in particular machine learning (ML), may be used to deeply analyze biomarkers of response to first-generation somatostatin receptors ligands (fg-SRL) in the treatment of acromegaly. **Aim:** to use AI techniques to evaluate several biomarkers of response to fg-SRL and to propose a prediction model to guide medical management in patients with acromegaly. **Methods:** Demographic, laboratorial, imaging and immunohistochemical data were analyzed in 153 patients with acromegaly not cured by primary surgical treatment and who had adjuvant therapy with fg-SRL for at least 6 months after surgery. Patients were considered controlled if they presented GH < 1.0 ng/mL and normal age-adjusted IF-I levels. Six models were evaluated on the training set: Logistic Regression (LogRes), KNN classifier (KNNc), Support Vector Machine (SVM), Gradient Boosted classifier (GBC), Random Forest (RF) and multilayer-perceptron (MLP). Models performance was evaluated using 5-fold stratified cross-validation (CV). Afterwards, a parameter tuning for each model was done using the GridSearch with 5-fold CV and their performance was evaluated by measurement of accuracy and area under the ROC (AUROC). Initial features (age at diagnosis, sex, at diagnosis and pre-treatment GH and IGF-I levels, SST2 and SST5 protein expression and cytokeratin granulation pattern) were removed one by one with evaluation of AUROC score of each subset of features, until there was only one feature left. The feature set that wielded the best result for each model was evaluated on the test set. Final models were compared regarding accuracy (A), sensitivity (Sc), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). **Results:** After evaluating each model in the training set, the best performing models were the SVM (AUROC = 0.824 ± 0.024) with three features, followed by SVM (AUROC = 0.808 ± 0.067) with seven features and RF (AUROC = 0.803 ± 0.055) with seven features. These three models were further evaluated on the test: SVM3: A = 81.8%/Sv = 71.4%/Sp = 86.6%/PPV = 71.4%/NPV = 86.6%; SVM7: A = 86.3%/Sv = 71.4%/Sp = 93.3%/PPV = 83.3%/NPV = 87.5%; RF7: A = 72.7%/Sv = 73.3%/Sp = 73.3%/PPV = 55.5%/NPV = 84.6%. **Conclusion:** ML techniques may be used to evaluate biomarkers of response to fg-SRL with high accuracy, improving medical management of acromegaly, reducing therapy burden on patient's quality of life and on health services costs.