

## Pasireotide per la Malattia di Cushing

Responsabile Editoriale

Vincenzo Toscano

### Che cosa è Pasireotide e razionale per il suo impiego

Pasireotide è un analogo della somatostatina che lega 4 dei cinque recettori per la somatostatina stessa, con più alta affinità per il recettore 5. Questa peculiarità, unica fra gli analoghi attualmente disponibili, ne rende possibile l'impiego nel trattamento medico degli adenomi ipofisari ACTH-secerntenti, che esprimono, appunto, in maniera preminente proprio il sottotipo 5 dei recettori della somatostatina.

Con determinazione del 31 agosto 2012, pubblicata sulla G.U. della Repubblica Italiana n° 210 dell'08/09/2012, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha incluso il medicinale «Pasireotide» (Signifor) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'indicazione terapeutica: «Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata», riferendosi quindi a quei pazienti con malattia di Cushing non candidabili al trattamento chirurgico o nei quali il trattamento stesso non abbia dato effetto.

Si rammenta che la **legge 648** concerne l'istituzione dell'elenco dei medicinali:

- innovativi, la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio nazionale,
- non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica,
- da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale qualora non esista valida alternativa terapeutica.

Alla specialità medicinale «Pasireotide» (Signifor) è stato riconosciuto lo status di «**orphan drug**», avendo superato la procedura di valutazione per la registrazione centralizzata presso l'EMA (autorizzazione all'immissione in commercio accordata dalla Commissione europea in data 24 aprile 2012) per l'indicazione «Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace», ritenendo opportuno consentire a soggetti affetti da tale patologia la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale «nelle more» di una sua prossima commercializzazione sul territorio nazionale.

L'approvazione dell'agenzia europea si è basata principalmente sui dati di uno **studio multicentrico di fase 3**, i cui risultati sono stati riportati in un articolo pubblicato sul NEJM ([2012, 366: 914-24](#)) che riporta i dati ottenuti in doppio cieco su 162 pazienti adulti con malattia di Cushing con livelli di cortisolo urinario almeno di una volta e mezza il valore massimo dell'intervallo di normalità. Ottantadue pazienti hanno ricevuto 0.6 mg e 80 pazienti 0.9 mg x due volte/die (*bid*). I pazienti che a 3 mesi avevano un cortisolo urinario non superiore al doppio del valore massimo dell'intervallo di normalità e con valori comunque non superiori al valore iniziale, rimanevano con lo stesso trattamento, mentre agli altri veniva incrementato il dosaggio di 0.3 mg *bid*. L'*end point* primario dello studio era il raggiungimento di un valore di cortisolo urinario all'interno dell'intervallo di normalità.

A 3 mesi il 16% dei pazienti con 0.6 mg *bid* e il 28% con 0.9 mg *bid* avevano raggiunto l'*end point*; 45 pazienti (29 nel gruppo con 0.6 *bid* e 16 nel gruppo con 0.9 mg *bid*) hanno avuto necessità dell'incremento di 0.3 mg *bid*.

A 6 mesi di trattamento nella maggior parte dei pazienti si è osservata una riduzione dei valori di cortisolo urinario; 12 pazienti su 82 con 0.6 mg *bid* e 21 pazienti su 80 con 0.9 mg *bid* hanno raggiunto l'*end point* a sei mesi.

A 12 mesi il 13% dei pazienti con 0.6 *bid* e il 25% dei pazienti con 0.9 mg *bid* avevano raggiunto l'*end point*; un controllo parziale dell'ipercortisolismo si è ottenuto nel 18% e nel 13% dei pazienti a 6 mesi e nel 16% e nel 3% a 12 mesi, rispettivamente nei due gruppi. Dei 72 pazienti con mancato controllo dell'ipercortisolismo a 2 mesi, l'ipercortisolismo rimaneva non controllato nel 92% e nell'89%, rispettivamente a 6 e 12 mesi.

I valori normali di cortisolo urinario sono stati raggiunti in proporzione maggiore dai pazienti che avevano una cortisoloria basale non superiore a 5 volte il limite superiore dell'intervallo di riferimento.

Il **profilo di sicurezza** di pasireotide è risultato simile a quello noto degli analoghi della somatostatina, con l'eccezione dell'iperglicemia: eventi avversi legati all'iperglicemia sono stati segnalati in 118/162 pazienti e in 74/162 è stato necessario l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti; il grado di iperglicemia è apparso essere più elevato nei pazienti con concomitante diabete mellito o condizioni pre-diabetiche.

Va tenuto presente che nell'8% dei pazienti, Pasireotide ha determinato iposurrenalismo, che ha richiesto la riduzione della dose o l'inizio di terapia sostitutiva corticosteroidea.

**In conclusione lo studio dimostra l'efficacia di Pasireotide nei pazienti con malattia di Cushing di origine ipofisaria.**

#### **Forma farmaceutica e modalità prescrittive**

Pasireotide è disponibile in fiale per iniezione sottocutanea. Sono disponibili 3 dosaggi: 0.3 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.9 mg/mL.

Il farmaco può essere prescritto dal Centro Prescrittore e fornito in prima battuta dal Servizio farmaceutico della ASL o Azienda Ospedaliera del medico prescrittore e poi la erogazione può continuare a carico della ASL di appartenenza del paziente, ma ogni Regione potrebbe decidere per una diversa modalità di erogazione.

Vengono di seguito riportate le Indicazioni, i Criteri di Inclusione e quelli di Esclusione, il Piano Terapeutico e la scheda con i dati clinici e di laboratorio da raccogliere prima del trattamento e a 3-6-9-12 mesi da inserire nel registro.

Oltre ai dati richiesti dal registro, appare opportuno controllare anche l'ECG con valutazione dell'intervallo QT, soprattutto in quei pazienti che assumono farmaci che prolungano questo intervallo (\*), in quelli con ipopotassiemia e/o ipomagnesemia, con sindrome congenita del QT lungo, con disturbi cardiaci non controllati o significativi (incluso recente infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa).

*\*anti-aritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, procainamide, disopiramide) e di classe III (ad esempio amiodarone, dronedarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), alcuni anti-batterici (eritromicina endovena, pentamidina iniettabile, claritromicina, moxifloxacina), alcuni anti-psicotici (ad esempio clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozide, aloperidolo, tiapride, amisulpiride, sertindolo, metadone), alcuni anti-istaminici (ad esempio terfenadina, astemizolo, mizolastina), anti-malarici, alcuni anti-fungini (chetoconazolo)*

### **Considerazioni conclusive**

È chiaro che ci troviamo ancora in una fase sperimentale, tuttavia riteniamo che questo tipo di sperimentazioni sotto il diretto controllo dell'AIFA, oltre a permettere anche ai pazienti italiani di utilizzare farmaci già disponibili in altre nazioni europee, ci permettono di contribuire a validare il pieno uso di una nuova terapia medica in una patologia quale la malattia di Cushing, che si manifesta con elevata morbilità e mortalità.

Va sottolineato che la terapia chirurgica ipofisaria rimane sempre il primo approccio terapeutico alla m. di Cushing. Comunque, va ricordato che anche nelle mani di neurochirurghi esperti la remissione della malattia si osserva solo nel 60-90% dei pazienti ed inoltre le recidive possono essere frequenti: in questi casi come nei pazienti in cui l'intervento chirurgico sia controindicato, Pasireotide offre una valida prospettiva terapeutica.

### **COMMISSIONE FARMACI AME**

Raffaele Volpe-Coordinatore (cellulare: 339-6232839, e-mail: rafaelfox@libero.it)

Agostino Paoletta (cellulare: 338-8698455, e-mail: scandiffio@libero.it )

Agostino Specchio (cellulare: 3393310066, e-mail: agostinospecchio@libero.it)

Davide De Brasi (cellulare 338-3151316)

## DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

### AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 31 agosto 2012.

**Inserimento del medicinale «Pasireotide» (Signifor) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il «trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata».** (Determinazione n. 8/2012).

#### IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco ed in particolare il comma 13;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, ed in particolare l'art. 19;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 23 dicembre 1996, n. 648, di conversione del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, relativa alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 23 dicembre 1996;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, da erogarsi a totale carico del Servizio sanitario nazionale qualora non esista valida alternativa terapeutica, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto ancora il provvedimento CUF datato 31 gennaio 2001 concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001;

Atteso che alla specialità medicinale «Pasireotide» (Signifor) è stato riconosciuto lo status di «orphan drug» e che ha superato la procedura di valutazione per la registrazione centralizzata presso l'EMA (autorizzazione all'immissione in commercio accordata dalla Commissione europea in data 24 aprile 2012) per la stessa indicazione di cui sopra, e cioè: «Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace»;

Ritenuto opportuno consentire a soggetti affetti da tale patologia la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale «nelle more» di una sua prossima commercializzazione sul territorio nazionale;

Ritenuto necessario dettare le condizioni alle quali detto medicinale viene inserito nell'elenco di cui al citato provvedimento datato 20 luglio 2000, concernente l'istituzione dell'elenco stesso;

Tenuto conto della decisione assunta dalla commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 16 e 17 luglio 2012 - stralcio verbale n. 1;

Ritenuto pertanto di includere il medicinale «Pasireotide» (Signifor) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'indicazione terapeutica: «Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata»;

Determina:

#### Art. 1.

Il medicinale PASIREOTIDE (Signifor) è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco citato in premessa.

#### Art. 2.

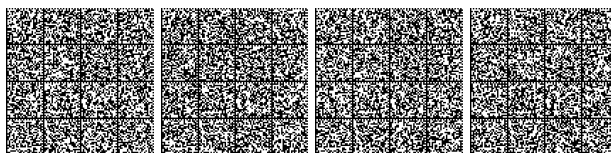
Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile a totale carico del Servizio sanitario nazionale per l'indicazione terapeutica: «trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata», nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione, e con il seguente limite temporale: fino ad approvazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Art. 3.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 31 agosto 2012

*Il direttore generale: PANI*



Denominazione: pasireotide (Signifor)

Indicazione terapeutica: Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata.

Criteri di inclusione: pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

Criteri di esclusione: questo medicinale non deve essere usato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni perchè non ci sono dati disponibili in questa fascia di età. Signifor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa e nei pazienti con allergia al pasireotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale. I pazienti con malattia di Cushing con scarso controllo glicemico (come definito da valori di HbA1c >8% durante la terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate. Signifor non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Signifor.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico:

la dose raccomandata di Signifor di 0,6 mg due volte al giorno per iniezione sottocutanea.

Due mesi dopo l'inizio della terapia di Signifor, i pazienti devono essere valutati per il beneficio clinico. I pazienti che dimostrano una significativa riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario [UFC] devono continuare a ricevere Signifor finché ottengono un beneficio. Un aumento della dose a 0,9 mg può essere considerato sulla base della risposta al trattamento, a condizione che la dose da 0,6 mg sia ben tollerata dal paziente. Per i pazienti che non rispondono a Signifor dopo due mesi di trattamento deve essere considerata l'interruzione.

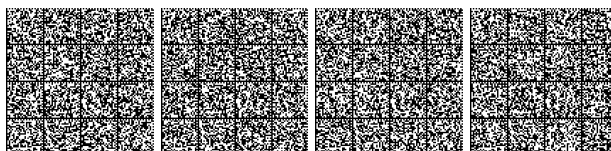
La gestione di sospette reazioni avverse in qualsiasi momento durante il trattamento può richiedere una temporanea riduzione della dose di Signifor. Si suggerisce la riduzione della dose con decrementi di 0,3 mg due volte al giorno.

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a:

art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001);

art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.



## DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

	Prima del trattamento	3/6/9/12 mesi
Cortisolo libero urinario [UFC]	+	+
Pressione arteriosa	+	+
Glicemia	+	+
Glicata	+	+
Colesterolo	+	+

12A09683

## ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

### AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

#### Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Travelgum»

*Estratto determinazione V&A n. 1188 del 30 agosto 2012*

Medicinale: TRAVELGUM.

Titolare A.I.C.: Meda Pharma S.p.a., con sede legale e domicilio fiscale in viale Brenta n. 18 - 20139 Milano (codice fiscale 00846530152).

Variazione A.I.C.: B.II.b.3.e modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito.

Introduzione o aumento del sovradosaggio utilizzato per la sostanza attiva.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata.

È autorizzata la modifica relativa all'inserimento di un sovradosaggio di fabbricazione pari al 5% per il principio attivo:

da: «3.2.P.2.2.2 Sovradosaggio - Nessun sovradosaggio per il principio attivo»;

a: «3.2.P.2.2.2 Sovradosaggio - Sovradosaggio pari al 5% per il principio attivo»,

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

005170016 - «20 mg gomme da masticare medicate» 6 gomme;

005170028 - «20 mg gomme da masticare medicate» 10 gomme.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A09684

#### Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Nicardipina Mylan Generics»

*Estratto determinazione V&A n. 1192 del 30 agosto 2012*

Medicinale: NICARDIPINA MYLAN GENERICS.

Titolare A.I.C.: Mylan S.p.a., con sede legale e domicilio fiscale in via Vittor Pisani n. 20 - 20124 Milano (codice fiscale 13179250157).

Variazione A.I.C.: B.II.b.3.b modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito.

Modifiche importanti nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibili di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata.

È autorizzata la modifica di seguito riportata:

da: preparazione dei nuclei e successiva applicazione del principio attivo;

a: preparazione della sospensione di nicardipina HCl successiva applicazione della sospensione del principio attivo su i nuclei neutri e setacciatura-essiccazione-selezione dei granuli,

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate: 033129014 - «40 mg capsule rigide a rilascio prolungato» 30 capsule a rilascio prolungato.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A09685

