

1° Corso di Aggiornamento in
**ENDOCRINOLOGIA
CLINICA
EMILIA ROMAGNA**

NUOVI FARMACI IN ENDOCRINOLOGIA

Direttore : Prof. Ettore degli Uberti

PASIREOTIDE

Mariella Minoia
Sezione di Endocrinologia
Dip. di Scienze Mediche
Università di Ferrara
Direttore: Prof. Ettore degli Uberti





SOM 230 A NEW SOMATOSTATIN ANALOG

MORE "UNIVERSAL" BINDING PROFILE
SIMILAR TO THAT OF NATIVE SRIF-14

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
SRIF	0.93 ± 0.12	0.15 ± 0.02	0.56 ± 0.17	1.5 ± 0.4	0.29 ± 0.04
SOM230	9.3 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.5 ± 0.3	> 100	0.16 ± 0.01

ENHANCED THERAPEUTIC POTENTIAL



PASIREOTIDE



SOM 230 A NEW SOMATOSTATIN ANALOG

BINDING AFFINITIES
FUNCTIONAL ACTIVITY (EC50 VALUES)

COMPOUND	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
SRIF-14	0,93	0.15	0,56	1,50	0,29
OCTREOTIDE	280,0	0,38	7,10	>1000	6,30
SOM230	9,3	1,0	1,5	>1000	0,16
OCTREOTIDE /SOM230	30	0,4	5	-	40

SOM230 IS METABOLICALLY STABLE



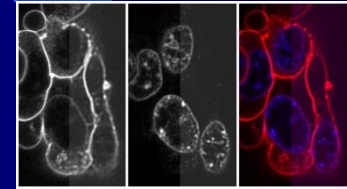


PRECLINICAL EVIDENCE

SOM230

- inhibition of basal ACTH release after prolonged incubation
- no influence on cell proliferation
- no influence on apoptosis
- no inhibition of POMC synthesis
- increased ACTH breakdown ?

AtT20 cells



Mouse pituitary adenoma cells

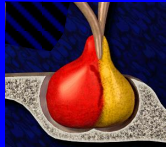


PASIREOTIDE



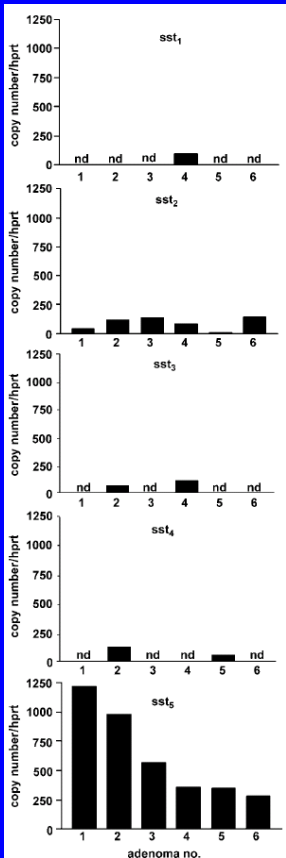
Human
 pituitary
 adenoma

PRECLINICAL EVIDENCE



11 corticotroph tumors

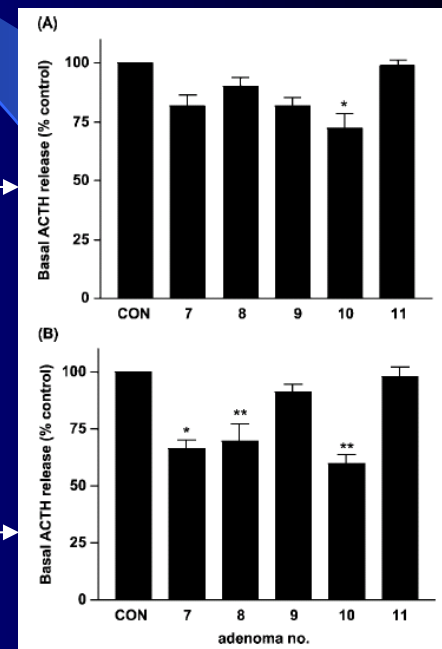
SSTR5 mainly expressed (by Real-time PCR)



with Octreotide

ACTH secretion reduction by 28%
 by 30-40%

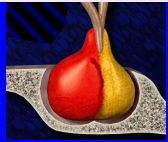
with SOM230



Hofland et al. Eur J Endocrinol. 2005;152:645-54



PASIREOTIDE



corticotroph tumors

SSTR1-5 detected by IHC (↑ SSTR5)

SOM230 → ↓ ACTH secretion by 23-56%
↓ cell proliferation by 10-70%

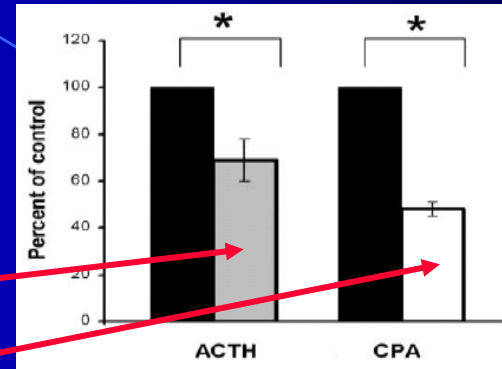
Batista et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4482-8

Octreotide

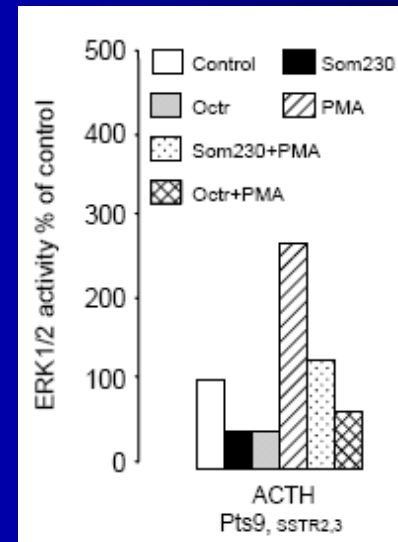
SOM230

significant decrease in
basal and PMA-induced
ERK activity

Hubina et al. Eur J Endocrinol 2006;155:371-379



Human
pituitary
adenoma



SSTR agonists might control ACTH excess

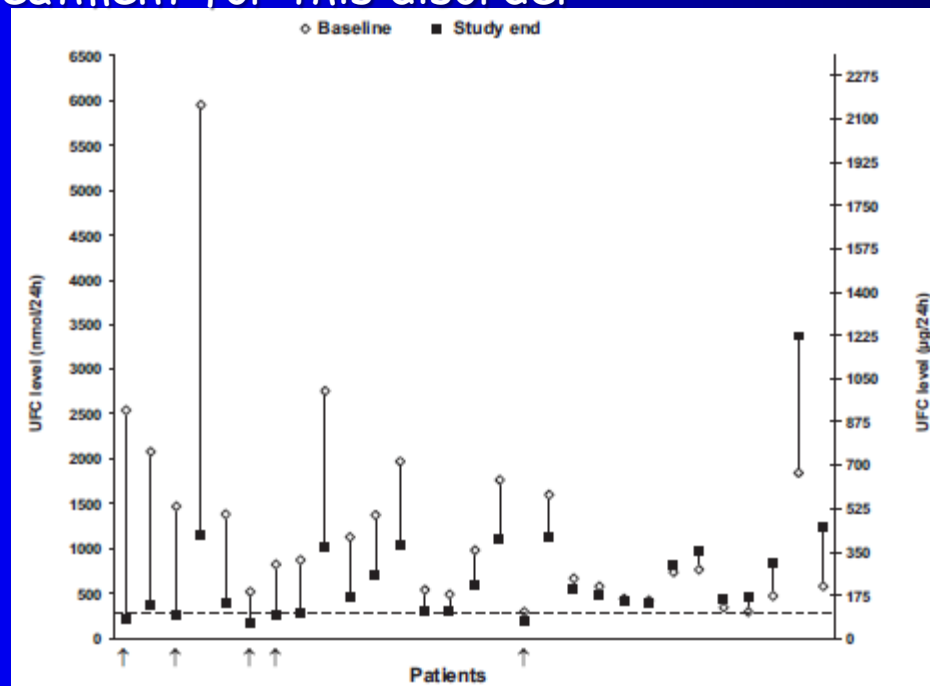




CLINICAL EVIDENCE

**Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease
with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog
Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial**

"Pasireotide produced a decrease in UFC levels in 76% of patients with Cushing's disease during the treatment period of 15 d, with direct effects on ACTH release. These results suggest that pasireotide holds promise as an effective medical treatment for this disorder"





CLINICAL EVIDENCE

The **NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F,
Maldonado M, Schoenherr U, Dipl-Biol, Mills D, Salgado LR,
Biller BM

**Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of
pasireotide in Cushing's disease.**

N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):914-24

162 patients

82 patients
600ug sc/bid

80 patients
900ug sc/bid

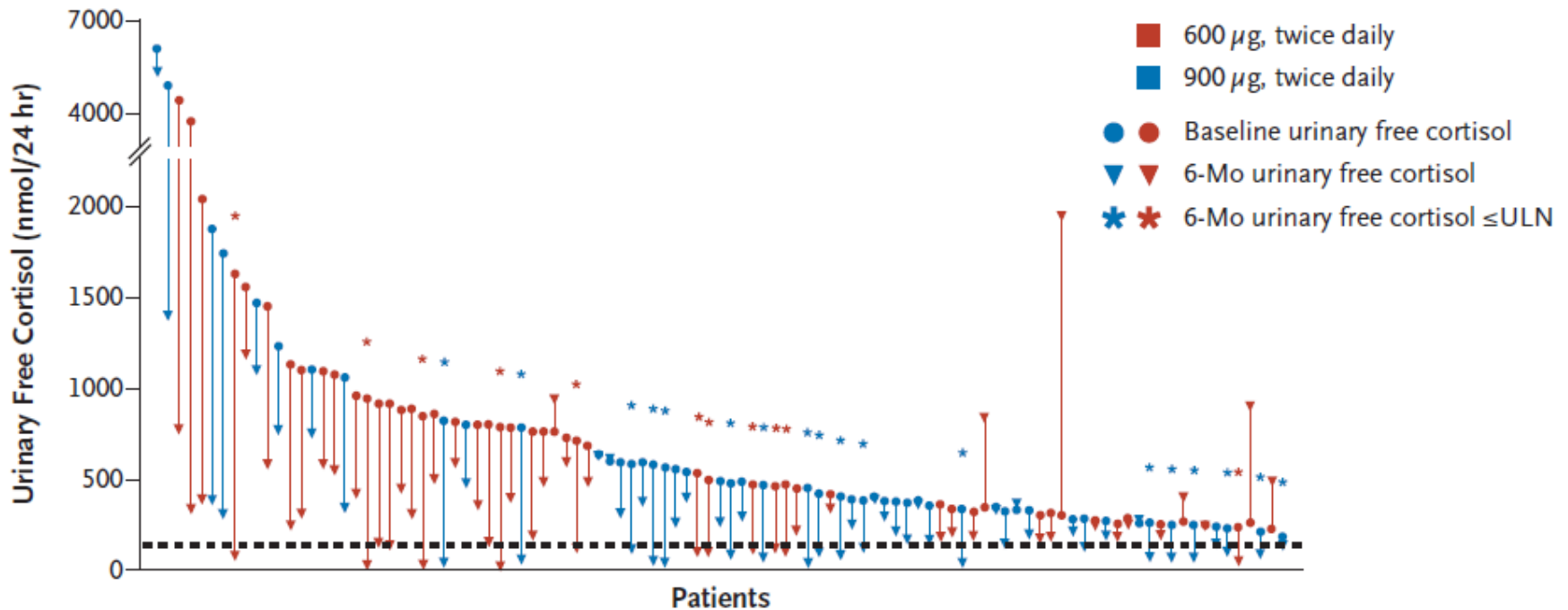
-Efficacy rates of patients meeting the primary endpoint of free urinary cortisol levels at or below the upper limit of normal with no dose increase at 6 months were relatively low. However, **more than half of patients** for whom urinary free cortisol levels were available at baseline and at 6 months had **cortisol reductions of at least 50%**. Patients receiving pasireotide also had improvements in blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol levels, weight, and health-related quality of life.

-Nearly three quarters of participants had hyperglycemia-related adverse events, and nearly half of those patients who did not have diabetes at baseline had reached a glycated hemoglobin level considered to be diagnostic of diabetes. Other common adverse events included diarrhea, nausea, abdominal pain, and gallstones





CLINICAL EVIDENCE



Absolute Change in Urinary Free Cortisol Levels from Baseline to Month 6.

Urinary free cortisol was available at baseline and at month 6 in a total of 103 patients; 50 patients had a substantial reduction (either normalization or $\geq 50\%$ reduction from baseline) in urinary free cortisol level at month 6. The black dashed line represents the upper limit of the normal range (ULN) (145 nmol per 24 hours [52.5 µg per 24 hours]).





SOM-230

Targeted design:

• **Strong preclinical data**

- SSTR5-mediated effects in Cushing's disease
- SSTR3-mediated apoptosis pathway
- Stronger effect on IGF-1 than any other somatostatin analogue

• **Encouraging clinical data**

- Clinical response in Cushing's disease and refractory carcinoid syndrome
- Promising data in acromegaly
- Good safety profile





FDA Approvals: Pasireotide for Cushing's Disease **CME**

CME Released: 01/15/2013

SIGNIFOR

Italia

Determinazione AIFA 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"

CRITERI DI INCLUSIONE

PAZIENTI ADULTI CON MALATTIA DI CUSHING PER I QUALI L'INTERVENTO CHIRURGICO NON E' INDICATO O SI E' RIVELATO INEFFICACE

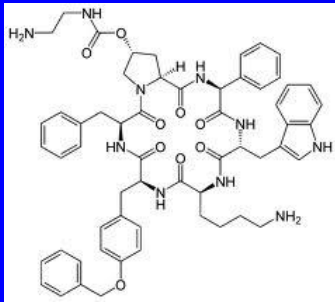
CRITERI DI ESCLUSIONE

NO BAMBINI E ADOLESCENTI
PAZIENTI CON COMPROMISSIONE EPATICA
NO GRAVIDANZA
ALLERT PER PAZIENTI DIABETICI IN SCARSO CONTROLLO

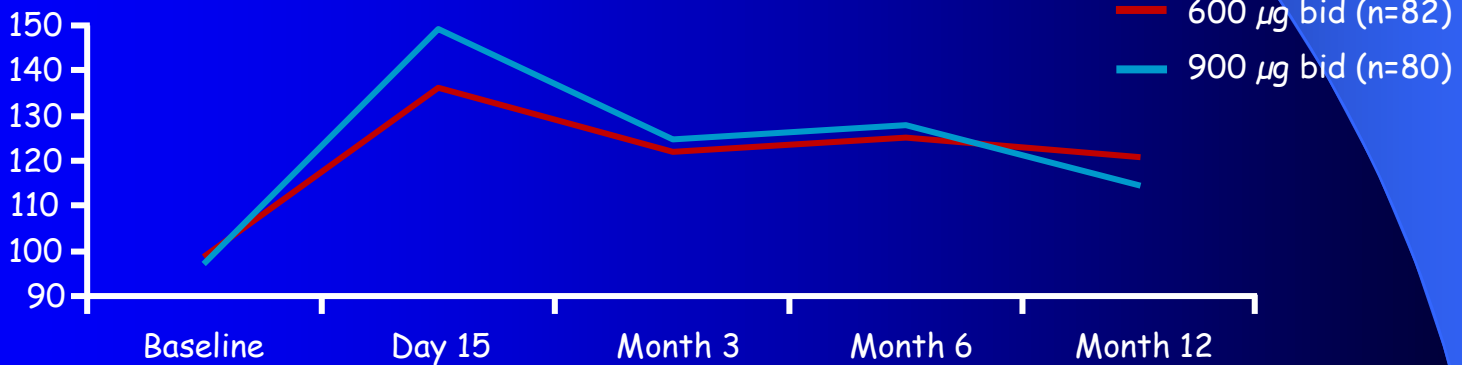


EFFETTI COLLATERALI

- disturbi gastro-intestinali
- riduzione dei livelli di GH ed IGF-1 / ipocortisolismo
- allungamento dell'intervallo QT
- colelitiasi
- iperglicemia (↓ insulina; ↓ risposta delle incretine al pasto)



Mean fasting plasma
glucose (mg/dL)



Pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico
hanno un maggior rischio di sviluppare il diabete


**Gli analoghi di GLP-1 e gli inibitori di DPP-4 sono i farmaci
più efficaci per trattare questo tipo di iperglicemia**





SOM-230

SIGNIFOR

 **SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA**

Area Vasta Emilia Centrale Commissione del Farmaco

Allegato 3 Regolamento CF-AVEC Febbraio 2012-1

MODULO PER LA RICHIESTA

FARMACI extra PT-AVEC

Al Direttore della UOC Farmacia

IL sottoscritto Prof./Dr.: _____ Qualifica: _____

Reparto: _____

Richiede per il paziente: _____

Data di nascita: _____ ASL di residenza: _____

La disponibilità del Principio attivo: _____

Forma farmaceutica _____ dosaggio _____ posologia die _____

Per l'indicazione terapeutica: _____

Precedenti trattamenti prescritti al paziente

falliti (specificare) _____

controindicati (specificare) _____

assenza di alternative terapeutiche di pari efficacia e/o sicurezza


Elencare riferimenti bibliografici a supporto e allegare in formato pdf la documentazione ritenuta più rilevante

A cura della Farmacia competente

Farmaco NON presente nel PTR

Farmaco valutato con parere negativo CRF/CF-AVEC

Farmaco inserito L. 648/96

 **SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA**

Area Vasta Emilia Centrale Commissione del Farmaco

Relazione clinica nominale

Paziente: _____ data di nascita: _____

Patologia di base (descrizione problema clinico attivo) (descrizione problema clinico attivo, in caso di farmaci oncologici si chiede di indicare il grado ECOG-PS): _____

Motivazioni per la richiesta del farmaco

L'impiego del farmaco presenta carattere di

emergenza entro 24h pericolo di vita per il paziente sì no

urgenza entro 7 giorni

ordinario (valutazione CF-AVEC di norma entro 60 gg. dalla richiesta di parere)

da somministrare in regime di: ricovero ordinario day hospital ambulatoriale

Costo del farmaco per trattamento (Euro) (a cura della farmacia) _____

Descrizione dell'ICD9 correlato al trattamento in oggetto: _____

Altre informazioni a supporto della richiesta: _____

Il Medico Richiedente Il Medico Responsabile U.O.C

(firma) (firma)

(nome in stampatello) (nome in stampatello)

(data) (data)



- Istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento
- Acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale
- Rilevamento e trasmissione dei dati di spesa



Ministero della Sanità - Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza
 Monitoraggio degli indicatori clinici dei medicinali erogati dal SSN ai sensi della Legge 648/96



MODULO DI MONITORAGGIO PAZIENTI

Rilevazione da
 eseguire a:

- Inizio trattamento
- 1 mese
- 3 mesi
- 6 mesi
- 12 mesi

MEDICINALE: Pasireotide							
Indicazione terapeutica: trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata							
Struttura Prescrittrice		Città					
a.b. La rilevazione dei dati deve essere fatta all'inizio del trattamento, ad 1, 3, 6 e 12 mesi.							
<table border="1"> <tr> <td>Scheda inizio trattamento</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Scheda di controllo trimestrale</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Scheda inizio trattamento	<input type="checkbox"/>	Scheda di controllo trimestrale	<input type="checkbox"/>		
Scheda inizio trattamento	<input type="checkbox"/>						
Scheda di controllo trimestrale	<input type="checkbox"/>						
Data inizio terapia		Iniziali paziente					
Data rivalutazione dopo due mesi di trattamento		Data di nascita	<input type="text"/> M <input type="text"/>				
Data controllo trim.		Età	<input type="text"/> F <input type="text"/>				
Cortisolo libero urinario (UFC)							
Pressione arteriosa							
Glicemia							
Hb glicata							
Colesterolo							
Eventi avversi (trimestrale)	N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU						
Fine terapia	<input type="checkbox"/>	Causa					
Sospensione terapia	<input type="checkbox"/>						
Data	<input type="text"/>						





SOM-230

SIGNIFOR



PIANO
TERAPEUTICO

NOTA AIFA

- Dose iniziale 0,6 mg sc per due volte al di
- Rivalutare il paziente dopo due mesi di trattamento
- Se presente netta riduzione dei livelli di UFC può continuare il trattamento con Signifor finchè si ottiene beneficio
- Se presenti reazioni avverse riduzione a 0.3 mg sc due volte al di
- Un aumento della dose a 0,9 mg sc può essere considerato sulla base della risposta al trattamento, a condizione che la dose da 0,6mg sia ben tollerata dal paziente
- Per I pazienti che non rispondono a Signifor dopo due mesi di trattamento deve essere considerata l'interruzione





CASO CLINICO

PAZIENTE M. L. Sesso:  Età: 78 aa

seguita presso il nostro DH per un quadro di ipercortisolismo ACTH-dipendente da malattia di Cushing con mancata visualizzazione di adenoma alla RM ipofisaria associato ad iperplasia surrenalica bilaterale

- Emicolectomia per adenoma
- Obesità grave
- Dislipidemia in tp con statine
- Cardiopatía ischemica ipertensiva all'ECG extrasistolia SV
- Insufficienza respiratoria e sindrome delle apnee notturne in terapia con CPAP
- Osteopenia
- Gammapatia monoclonale
- Diverticolosi del sigma





CASO CLINICO

Inizio trattamento

0,6 mg/sc x 2 volte al di

Scheda inizio trattamento		<input checked="" type="checkbox"/>				
Scheda di controllo trimestrale		<input type="checkbox"/>				
Data inizio terapia		04/03/2013	Iniziali paziente	ML M		
Data rivalutazione dopo due mesi di trattamento			Data di nascita	20.09.1935	M	<input type="checkbox"/>
Data controllo trim.			Età	77	F	<input checked="" type="checkbox"/>
Cortisolo libero urinario (UFC)		230,40 ug/24 h				
Pressione arteriosa		160/100 mmHg				
Glicemia		114 mg/dl				
Hb glicata		6,30%				
Colesterolo		261 mg/dl				
Eventi avversi (trimestrale)	N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU					





CASO CLINICO

Controllo a 1 mese

0,6 mg/die

n.b. La rilevazione dei dati deve essere fatta all'inizio del trattamento, ad 1, 3, 6 e 12 mesi.

Scheda inizio trattamento	<input type="checkbox"/>				
Scheda di controllo ad 1 mese	<input checked="" type="checkbox"/>				
Data inizio terapia		04/03/2013	Iniziali paziente	ML M	
Data rivalutazione dopo due mesi di trattamento			Data di nascita	20.09.1935	M <input type="checkbox"/>
Data controllo trim.		04/04/2013	Età	77	F <input checked="" type="checkbox"/>

Cortisolo libero urinario (UFC)	↓	18,70 ug/24 h
Pressione arteriosa		180/80 mmHg
Glicemia	★	239 mg/dl
Hb glicata		8,10%
Colesterolo		204 mg/dl

Iniziata terapia ipoglicemizzante
 Con metformina ed insulina

Eventi avversi
 (trimestrale)

N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU





CASO CLINICO

Controllo a 3 mesi

0,6 mg/die

n.b. La rilevazione dei dati deve essere fatta all'inizio del trattamento, ad 1, 3, 6 e 12 mesi.

Scheda inizio trattamento	<input type="checkbox"/>				
Scheda di controllo a 3 mesi	<input checked="" type="checkbox"/>				
Data inizio terapia		04/03/2013	Iniziali paziente	ML M	
Data rivalutazione dopo due mesi di trattamento			Data di nascita	20.09.1935	M <input type="checkbox"/>
Data controllo trim.		10/06/2013	Età	77	F <input checked="" type="checkbox"/>

Cortisolo libero urinario (UFC)	23,40 ug/24 h
Pressione arteriosa	130/80 mmHg
Glicemia	130 mg/dl
Hb glicata	6,90%
Colesterolo	183 mg/dl



Eventi avversi (trimestrale) N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU





CASO CLINICO

Controllo a 6 mesi

0,6 mg/sc al di

n.b. La rilevazione dei dati deve essere fatta all'inizio del trattamento, ad 1, 3, 6 e 12 mesi.

Scheda inizio trattamento	<input type="checkbox"/>				
Scheda di controllo a 6 mesi	<input checked="" type="checkbox"/>				
Data inizio terapia		04/03/2013	Iniziali paziente	ML M	
Data rivalutazione dopo due mesi di trattamento			Data di nascita	20.09.1935	M <input type="checkbox"/>
Data controllo		16/09/2013	Età	77	F <input checked="" type="checkbox"/>

Cortisolo libero urinario (UFC)	36,00 ug/24 h
Pressione arteriosa	130/75 mmHg
Glicemia	157 mg/dl
Hb glicata	7,40%
Colesterolo	183 mg/dl

Eventi avversi
(trimestrale)

N.B.: tale segnalazione non sostituisce la segnalazione spontanea delle ADR secondo il D.Lvo 219/2006 e successivi Regolamento 1235/2010/EU e Direttiva 2010/84/EU

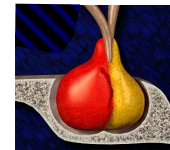




In conclusione...



Il trattamento con Pasireotide (SOM 230):



corticotroph tumors

- Ottima risposta biochimica
- Normalizzazione dei livelli di CLU
- Calo ponderale di circa 10 kg
- Netto miglioramento della dispnea e dell'ipertensione
- Assenza di extrasistolia all'ECG

EFFETTI COLLATERALI:

- ✓ Comparsa di iperglicemia con ottima e precoce risposta al trattamento



THANKS

Section of Endocrinology
Dept. of Medical Sciences
University of Ferrara
Ettore degli Uberti

