

Scheda di valutazione del farmaco

● ● ● | **Pasireotide**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 248

*Approvato il 22 Gennaio 2015
Recepito con determina n. 2363 del 3 Marzo 2015*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Pasireotide

Indicazioni registrate	Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.
Posologia	Dose iniziale raccomandata: 0,6 mg 2 volte al giorno per iniezione sottocutanea. 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. In caso di reazioni avverse è consigliata la riduzione della dose con decrementi di 0,3 mg due volte al giorno.
ATC	H01CB05
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A RNRL (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, neurochirurgo, internista), Piano Terapeutico, PHT, Registro su piattaforma web AIFA
Procedura registrazione	Centralizzata
Confezioni disponibili e prezzo	60 fiale uso s.c. da: 0,3 mg/1 ml 3.102,13€* 0,6 mg/1 ml 3.649,56€* 0,9 mg/1 ml 3.649,56€* <i>*prezzo ex factory al netto di IVA (Fonte: Codifa)</i>

Decisione della Commissione

Il farmaco Pasireotide è inserito nel Prontuario terapeutico regionale. La prescrizione dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA da parte delle endocrinologie e delle medicine interne della regione. L'erogazione avverrà attraverso la distribuzione diretta.

(riunione del 22/01/2015)

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

La malattia di Cushing (CD) è una patologia rara, debilitante e potenzialmente grave. Rappresenta la causa più comune di ipercortisolismo ed è dovuta alla ipersecrezione cronica di ACTH da parte di un adenoma ipofisario a cellule corticotrope.

Solitamente si tratta di microadenomi (diametro ≤ 1 cm).^a

La prevalenza della sindrome di Cushing è stimata in 1/26.000 e la CD rende conto di oltre 2/3 dei casi. Il picco di incidenza si osserva tra i 25-40 anni. La malattia si manifesta con i segni tipici dell'ipercortisolismo [obesità del tronco, viso "a luna piena" accu-

mulo dorsale di grasso ("buffalo hump")] e segni di ipercatabolismo muscolare e osseo, assottigliamento e iperpigmentazione della cute, espressioni comportamentali, complicanze neurologiche e cardiovascolari.

La rimozione chirurgica della neoplasia rappresenta il trattamento di scelta e può portare alla guarigione ma il rischio di recidiva è alto (15-25% circa) ed in un 20-30% dei casi la malattia persiste dopo l'intervento. Quando la chirurgia fallisce, può essere ripetuta ma il tasso di successo si riduce ulteriormente.

Se l'intervento chirurgico non è praticabile o ha fallito, le opzioni alternative includono la terapia farma-

^a http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN&diseaseGroup=Cushing+disease

cologica, la radioterapia sull'ipofisi e l'adrenalectomia bilaterale.

Ketoconazolo e mitotano sono impiegati per il trattamento farmacologico della CD. Si tratta di un utilizzo off label autorizzato nel nostro paese in seguito all'inserimento dei due principi attivi nella lista "classica" della legge 648/96 per le seguenti indicazioni:

- **ketoconazolo**:^b trattamento dei pazienti con sindrome di Cushing [GU n. 111 15.05.2014].
Criteri di inclusione: sindrome di Cushing ACTH indipendente (adenoma e carcinoma del surrene, iperplasia surrenalica); pazienti con sindrome di Cushing da ACTH ectopico; **pazienti con malattia di Cushing che non rispondono a pasireotide o quando pasireotide risulti controindicato;**
- **mitotano:** trattamento della sindrome di Cushing grave [GU n. 207 del 05.09.2000].

Criteri di inclusione:

- sindrome di Cushing trattata con terapia radiante o
- in preparazione all'intervento chirurgico.

La terapia farmacologica ha comunque un ruolo palliativo, raramente è utilizzata da sola sul lungo termine, ed è gravata da importanti problemi di sicurezza e tollerabilità.

Inoltre, per la rarità di questa condizione non è supportata da studi metodologicamente adeguati per cui il profilo beneficio/rischio dei trattamenti sul lungo termine rimane ad oggi non ben definito. [Signifor EMA]

Meccanismo d'azione

Pasireotide è un analogo della somatostatina che si lega con elevata affinità a 4 dei suoi 5 sottotipi di recettori (SSTR).

Studi in vitro hanno dimostrato che gli adenomi ipofisari ACTH-secernenti presentano un elevato

grado di espressione del recettore SSTR5. Il legame di pasireotide con SSTR5 inibisce la secrezione di ACTH.

Pasireotide si somministra per via sottocutanea. La posologia iniziale è di 600 mcg BID. Dopo 2 mesi il paziente andrebbe rivalutato basandosi sulla risposta dei livelli urinari di cortisolo libero (UFC). È prevista la sospensione del trattamento nei pazienti che non presentano alcuna risposta mentre in caso di risposta parziale è possibile aumentare il dosaggio a 900 mcg BID.

In caso di eventi avversi correlati al trattamento è raccomandata la temporanea riduzione del dosaggio. [Signifor farmadati]

Prove di efficacia

Studi registrativi

Il principale studio su cui si è basata la registrazione di pasireotide nel trattamento della CD è uno studio randomizzato, multicentrico, di fase III in cui sono state confrontate due dosi del farmaco – 600 mcg BID e 900 mcg BID. [Colao 2012] Lo studio ha arruolato 162 pazienti con CD persistente o ricorrente oppure di nuova diagnosi ma non candidabile a chirurgia e livelli di cortisolo libero urinario (UFC) nelle 24 h \geq 1,5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN).

I due gruppi sono risultati bilanciati per tutte le caratteristiche, fatta eccezione per i livelli di UFC che erano maggiori nel gruppo trattato con le dosi più basse di pasireotide (valore medio: 1.156 nmol/24 h nel gruppo trattato con 600 mcg BID vs 782 nmol/24 h nel gruppo trattato con 900 mcg BID).

La fase in doppio cieco è durata 6 mesi; i pazienti che presentavano, al 3° mese, livelli di UFC non superiori ai livelli di base o comunque non oltre le 2 volte x ULN hanno continuato ad assumere il farmaco alla dose alla quale erano stati randomizzati.

^b Le formulazioni orali di ketoconazolo, autorizzate per il trattamento delle micosi, erano state ritirate dal commercio in seguito alla revisione da parte di EMA del loro profilo di sicurezza: era emerso un rischio aumentato di eventi avversi epatici anche rispetto ad altri antimicotici azolici, per cui il profilo beneficio/rischio di ketoconazolo nella indicazione registrata è stato considerato non favorevole (Vedi Nota informativa importante AIFA del 20.08.2013, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Ketoconazolo_DHPC_IT.pdf). Un analogo percorso ha portato alla stessa decisione anche negli Stati Uniti. È comunque disponibile la materia prima con la quale è possibile allestire la preparazione galenica per il trattamento della CD (in genere si allestiscono capsule da 200 mg); attualmente la preparazione avviene ad opera dell'Istituto Farmaceutico Militare. Inoltre, su proposta del CHMP di EMA la Commissione Europea ha recentemente autorizzato il farmaco Ketoconazolo HRA (prodotto dalla ditta Laboratoire HRA Pharma) come farmaco orfano con l'indicazione "trattamento della sindrome di Cushing endogena a partire dai 12 anni di età".

Nei pazienti per i quali il trattamento era inefficace era previsto l'aumento della dose di pasireotide di 300 mcg BID (dose massima totale permessa: 1.200 mcg BID) in aperto.

Ai primi 6 mesi di studio in cieco è seguita una fase in aperto durata altri 6 mesi in cui era prevista la possibilità di un ulteriore aggiustamento della dose del farmaco (fino ad un max. di 1.200 mcg BID) se i livelli di UFC risultavano superiori all'ULN. In caso di eventi avversi era prevista una riduzione di dose per step di 300 mcg BID. Il protocollo dello studio prevedeva una ulteriore fase di estensione, tuttora in corso.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con normalizzazione^c dell'UFC^d al 6° mese.

Il beneficio era considerato significativo se, analizzando le percentuali dei pazienti con valori di UFC normali dopo trattamento, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% era maggiore del 15%. Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la percentuale di pazienti con UFC \leq ULN a 3, 6 e 12 mesi, indipendentemente da aggiustamenti di dose e la percentuale di pazienti con controllo parziale dell'ipercortisolismo.^e Sono stati, inoltre, valutati la variazione dei segni e dei sintomi clinici e delle dimensioni dell'adenoma ipofisario.^f

(per maggiori dettagli vedi le Tabelle delle evidenze in Allegato)

Risultati

Esito primario di efficacia

Al mese 6 avevano ottenuto una normalizzazione dell'UFC il 15% [95% CI da 7 a 22] dei pazienti trattati con 600 mcg BID di pasireotide ed il 26% [95% CI da 17 a 36] con 900 mcg BID. Solo il trattamento con la dose di 900 mcg BID ha perciò raggiunto l'esito primario di efficacia.

La variazione media del cortisolo urinario espressa in termini assoluti è stata di -463,4 nmol/24h e -364,9 nmol/24h, rispettivamente, con 600 mcg BID e 900 mcg BID. Va, tuttavia, considerato che l'UFC

medio pretrattamento era risultato maggiore nel gruppo randomizzato ad essere trattato con la dose minore di pasireotide.

Esiti secondari

Pazienti con UFC \leq ULN a 3, 6 e 12 mesi (esiti secondari): considerando la popolazione complessiva dei pazienti trattati comprendente anche quelli in cui la dose era stata aggiustata sulla base della variazione dei livelli di UFC al 3° mese, il 16% dei pazienti trattati con 600 mcg BID ed il 28% dei pazienti trattati con 900 mcg BID aveva ottenuto la normalizzazione dell'UFC a 3 mesi; a 6 mesi, rispettivamente, il 16% ed il 29%; a 12 mesi il 13% e il 25%, rispettivamente.

La dose media di pasireotide utilizzata a 6 mesi era di 1.353 mcg/die nel gruppo randomizzato a 600 mcg BID e 1.875 mcg/die nel gruppo 900 mcg BID; a 12 mesi di 1.569 mcg/die e 1.813 mcg/die, rispettivamente nei 2 gruppi.

Pazienti con controllo parziale dell'ipercortisolismo: a 6 mesi il 18% dei pazienti trattati con la dose più bassa di pasireotide ed il 13% di quelli trattati con le dosi maggiori hanno ottenuto un controllo parziale dell'ipercortisolismo; a 12 mesi le percentuali sono state, rispettivamente, del 16% e del 3%. Dei 72 pazienti (44,4% del totale dei pazienti arruolati e valutati) in cui l'ipercortisolismo non era controllato entro il 3° mese, 66 pazienti non ne avevano ottenuto il controllo dal 6° mese ed in 64 il controllo non è stato ottenuto nemmeno al 12° mese.

Interruzioni del trattamento

L'82% (133/162) dei pazienti ha completato i primi 3 mesi di studio; il 66% (107/162) i 6 mesi di durata del doppio cieco; il 48% (78/162) i 12 mesi.

Le principali cause di interruzione sono di seguito riassunte:

- a 3 mesi, 29 interruzioni: EA (13/29 pazienti); mancanza di efficacia (4/29 pazienti); ritiro del

^c i valori normali di UFC dipendono dai parametri di riferimento utilizzati dai singoli laboratori: orientativamente i valori di normalità sono compresi tra 55 e 276 nmol/24 h.

^d per normalizzazione dell'UFC si intendeva la riduzione dell'UFC a valori \leq ULN in essi non si rendeva necessario un incremento della dose di pasireotide.

^e per controllo parziale dell'ipercortisolismo si intendeva la persistenza di valori di UFC $>$ ULN ma comunque ridotti di almeno il 50% vs base durante il trattamento

- consenso (9/29 pazienti); violazione del protocollo (3/29 pazienti);
- a 6 mesi, altre 26 interruzioni: EA (7/26 pazienti), mancanza di efficacia (15/26 pazienti), ritiro del consenso (4/26 pazienti);
 - a 12 mesi, altri 29 pazienti: EA (6/29 pazienti), mancanza di efficacia (18/29 pazienti), ritiro del consenso (4/29 pazienti), violazione del protocollo (1/29 pazienti)

Variazione dei segni e sintomi clinici

Si sono ridotti in modo statisticamente significativo: la pressione arteriosa sistolica (-6 mmHg circa a 12 mesi) e diastolica (-3,7 mmHg a 12 mesi), la colesterolemia LDL (-15 mg/dL a 12 mesi) ed il peso (-6,7 kg a 12 mesi).

Dimensioni della neoplasia ipofisaria

Nel 46% dei pazienti che all'arruolamento avevano un adenoma ipofisario misurabile (dimensioni: 0,20-0,24 cm [Colao 2012]), si è osservata una tendenza alla riduzione delle dimensioni della neoplasia. A 6 mesi tale effetto si è riscontrato nei soli pazienti trattati con le dosi più alte di pasireotide (-19%), mentre le dimensioni tendevano all'aumento (+9,3%) con le dosi più basse.

A 12 mesi le dimensioni dell'adenoma ipofisario si riducevano in entrambi i bracci. La riduzione media è stata del 9,1% (95% CI -46,3 a +28,0) con 600 mcg BID (NS) e del 43,8% (95% CI -68,4 a -19,2) con 900 mcg BID.

In allegato il dettaglio dei risultati dello studio.

Altre prove di efficacia

Una revisione sistematica ha valutato l'efficacia delle terapie mediche della malattia di Cushing.

È stato utilizzato il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle evidenze.[Gadelha 2014] Sono stati inclusi 10 studi condotti in pazienti con malattia di Cushing e 5 in pazienti con sindrome di Cushing correlata ad altre cause.

Per pasireotide è stato incluso l'unico RCT disponibile e due studi prospettici non controllati su piccoli numeri di pazienti. I tassi di risposta in termini di

normalizzazione dell'UFC sono stati compresi tra il 17-29%. Per quanto riguarda gli altri farmaci considerati (ketoconazolo, metirapone, cabergolina e mitotano), le evidenze sono state considerate di qualità bassa o molto bassa poiché sono stati valutati nell'ambito di studi non controllati su piccoli numeri di pazienti.

Gli autori hanno concluso che gli studi condotti sulla terapia medica della CD di elevata qualità sono scarsi e solo per pasireotide il livello delle evidenze è stato considerato "moderato".

Comunque le differenze in termini di tasso di risposta vanno interpretate con cautela per l'eterogeneità degli studi (disegno e qualità).

Dati complessivi di sicurezza

Ai fini della valutazione della sicurezza di pasireotide, EMA ha considerato oltre i dati provenienti dallo studio di fase III sopra descritto anche quelli di uno studio di fase II e della relativa estensione e i dati provenienti da studi condotti in pazienti con acromegalia o carcinoide. In totale i pazienti con malattia di Cushing trattati nell'ambito degli studi considerati sono stati 201.[Signifor EMA]

Complessivamente la frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento è risultata simile con le varie dosi di pasireotide testate.

I principali eventi avversi segnalati rientrano nelle seguenti categorie: disturbi gastroenterici (80,9% dei pazienti); diarrea e nausea nello studio registrativo principale hanno avuto una frequenza, rispettivamente, del 58% e del 52%) e al sito di somministrazione (54,3%).

L'evento avverso grave segnalato con maggior frequenza nello studio registrativo principale è stato la comparsa di iperglicemia (13%) o diabete (7%). [Signifor EMA, Colao 2012] Complessivamente nello stesso studio il 73% dei pazienti ha segnalato la comparsa di EA correlati all'iperglicemia e il 6% ha interrotto il trattamento per tale causa. Il 45,7% dei pazienti (74/162) ha iniziato un nuovo trattamento per il diabete. Non sono stati riscontrati casi di chetoacidosi o iperglicemia iperosmolare.

Nell'8% dei pazienti sono comparsi segni di ipocortisolismo (es. sintomi clinici compatibili con insuffi-

⁹ in questi pazienti il prolungamento è stato > 480 msec

cienza adrenocorticale o da sospensione di glucocorticoidi).

Similmente agli altri analoghi della somatostatina, anche con pasireotide è stata segnalata la comparsa di un prolungamento del QTc (il 3,7% dei pazienti complessivi con Cushing valutati per la safety, il 2% dei pazienti nello studio principale⁶) e bradicardia sinusale (4,3% dei pazienti complessivi valutati per la safety). Nello studio principale non sono state segnalate aritmie di grado 2 o superiore secondarie a prolungamento del QTc e nei 2 pazienti che hanno manifestato sincope non erano state rilevate anomalie del tracciato ECG.

Nel 29% circa dei pazienti è stata segnalata una elevazione lieve (< 3 x ULN) degli enzimi epatici, che si è risolta spontaneamente nel corso del trattamento.

Costo della terapia

Una confezione di fiale di pasireotide è sufficiente per un mese di terapia. Il costo mensile del trattamento, calcolato sul prezzo ex factory, è di 3.650 € circa, indipendentemente dal dosaggio (600 mcg BID o 900 mcg BID).

Nella popolazione complessiva dei pazienti con malattia di Cushing valutati per la safety, sono stati segnalati la comparsa di calcoli della cistifellea ed “eventi avversi” biliari con una frequenza del 34,6%, senza differenze tra le dosi di pasireotide studiate (600 mcg BID e 900 mcg BID). Nello studio principale è stata segnalata colelitiasi nel 30% circa dei pazienti.[Signifor EMA] Ventisette pazienti dei 137 che all’arruolamento avevano una cistifellea normale all’ecografia hanno sviluppato calcoli nel corso dello studio; di questi 6 sono stati sottoposti a colecistectomia.[Colao 2012]

Sintesi delle prove di efficacia

Pasireotide è un analogo della somatostatina, autorizzato per il trattamento della malattia di Cushing (CD) nei pazienti adulti non candidabili a chirurgia (perché non indicata o in seguito a fallimento della stessa).

Nel principale studio registrativo, un RCT che ha valutato le dosi di 600 mcg BID o 900 mcg BID, solo il dosaggio più alto ha determinato a 6 mesi un beneficio statisticamente significativo in termini di percentuali di pazienti in cui i livelli di cortisolo libero urinario (UFC) sono rientrati nel range di normalità, approssimativamente un quarto di quelli trattati. La risposta in termini di riduzione dell’UFC è con

entrambi i dosaggi visibile entro i primi 2-3 mesi e il beneficio ottenuto sembra conservarsi con la prosecuzione del trattamento. I pazienti che non hanno risposto nei primi mesi non sembrano ottenere alcun beneficio dalla prosecuzione del trattamento che, quindi, deve essere interrotto. Una quota di “partial responder” sembra trarre un beneficio dall’aumento del dosaggio del farmaco.

Gli eventi avversi associati al trattamento sono quelli tipici della somatostatina e relativi analoghi e riguardano principalmente il tratto gastroenterico (nausea, diarrea, profilo glicemico (iperglicemie) e la conduzione cardiaca (prolungamento del tratto QTc).

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CD è una malattia rara, potenzialmente grave, dovuta alla ipersecrezione di ACTH da parte di (micro) adenomi ipofisari corticotropi. La chirurgia, che rappresenta il trattamento di scelta, è potenzialmente risolutiva, ma in pratica il rischio di insuccesso/recidiva è elevato perché è difficile la rimozione completa della neoplasia ipofisaria, per le dimensioni e le caratteristiche istologiche.

In base ai dati disponibili pasireotide sembra comportare un beneficio in termini di normalizzazione dei livelli di UFC e di riduzione di segni e sintomi clinici in una parte di pazienti con CD; il beneficio ove presente si osserva nei primi mesi di trattamento. Il registro web di AIFA prevede la rivalutazione obbligatoria dei pazienti al completamento del 2° mese di terapia e in seguito ad intervalli periodici. Per i pazienti non responder è prevista l'interruzione del trattamento.

Gli eventi avversi associati al trattamento con pasireotide sono quelli tipici della somatostatina e dei suoi analoghi (principalmente a carico del tratto gastroenterico; iperglicemie e prolungamento del tratto QTc).

Per le motivazioni sopra riportate ed in considerazione del fatto che le altre terapie farmacologiche hanno una efficacia variabile ed un profilo beneficio/rischio sul lungo termine non ben definito e risultano pertanto di seconda scelta rispetto a pasireotide, la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento del farmaco in PTR. La prescrizione dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA da parte delle endocrinologie e delle medicine interne della regione. L'erogazione avverrà attraverso la distribuzione diretta.

Bibliografia di riferimento

- [Signifor EMA] Signifor. Pasireotide, Assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/002052. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002052/WC500128058.pdf [accesso: dicembre 2014].
- [Signifor farmadati] Signifor. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: dicembre 2014]
- [Colao 2012] Colao A et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012;366:914-24.
- [Gadelha 2014] Gadelha MR et al. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology* 2014; 80:1-12.

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT dello studio registrativo principale [Colao 2012]

RCT multicentrico di fase III, doppio cieco	
P	<p>N= 162</p> <p>Criteria di inclusione (principali): pazienti adulti con malattia di Cushing [=UFC 24 h $\geq 1,5$ x ULN; corticotropina plasmatica mattutina ≥ 5 ng/L (1,1 nmol/L); origine ipofisaria del Cushing confermata] persistente o ricorrente confermata o neodiagnosticata ma non candidabile a chirurgia.</p> <p>Criteria di esclusione (principali): irraggiamento dell'ipofisi nei 10 aa. precedenti; compressione del chiasma ottico causa di difetti del campo visivo; colelitiasi sintomatica; HbA1c $>8\%$.</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 40 aa. (range: 18-71) F: 78% Etnia: 78% bianchi; 12% asiatici</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 54 mesi (range: 0,1-372,1 mesi)</p> <p>Gravità dell'ipercortisolismo: Lieve 16% Moderata 41% Grave 25% Molto grave 12% n.d. 6%</p> <p>Precedente trattamento: chirurgia 79% farmacologico 48% irraggiamento dell'ipofisi 4%</p> <p>% pazienti con UFC >5xULN: 48% con P600 e 28% con P900</p> <p>UFC al baseline (dato disponibile per il 94% dei pazienti) [nmol/24 h]: Media: 1.156 nmol/24 h P600 e 782 nmol/24 h P900 Mediana: 730 nmol/24 h [220-22.944] P600 e 487 nmol/24 h [195-6.123] P900</p>
I	<p>Pasireotide 600 mcg BID (P600)* n= 82 Pasireotide 900 mcg BID (P900)* n= 80</p>
O	<p>Primario: % pazienti con normalizzazione dell'UFC (=UFC \leqULN senza incremento del dosaggio) al 6° mese</p> <p>Secondari: % pazienti con UFC \leqULN a 3, 6 e 12 mesi, indipendentemente da eventuali aggiustamenti di dosaggio; % pazienti con controllo parziale dell'ipercortisolismo (= UFC $>$ULN ma ridotto di $\geq 50\%$ vs baseline); variazione nel tempo dei livelli di corticotropina plasmatica, UFC, cortisolo sierico e salivare; variazione dei segni e sintomi clinici; qualità di vita; safety.</p>
T	<p>Treatment in cieco: 6 mesi + open label: 6 mesi[§] + ulteriore estensione in aperto (in corso)</p>

* I pazienti con UFC ≤ 2 xULN e che non supera il valore al baseline al 3° mese continuano il trattamento a cui sono stati randomizzati. Per gli altri si apre il cieco e il dosaggio viene aumentato di 300 mcg BID.

[§] Se UFC $>$ ULN, possibile aumentare il dosaggio fino a max 1.200 mcg BID

Tabella 2. Principali risultati dello studio registrativo principale [Colao 2012]

		Pasireotide 600 mcg BID N = 82	Pasireotide 900 mcg BID N = 80
Esito primario			
% pazienti con normalizzazione dell'UFC al 6° mese con la terapia in corso [95% CI] (ITT)		15% [7-22]	26% [17-36] *
Esiti secondari			
% pazienti con UFC ≤ULN a 3 mesi		16%	28%
		35% dei pazienti con P600 e 20% con P900 hanno aumentato il dosaggio	
% pazienti con UFC ≤ULN a 6 mesi		16%	29%
% pazienti con UFC ≤ULN a 12 mesi		13%	25%
% pazienti con controllo parziale dell'ipercortisolismo:	a 6 mesi:	18%	13%
	a 12 mesi:	16%	3%

Interruzioni precoci:

- L'82% (133/162) dei pazienti completa 3 mesi di studio; il 66% (107/162) i 6 mesi; il 48% (78/162) i 12 mesi

Cause di interruzione:

- A 3 mesi, 29 interruzioni: EA (13/29 pazienti); mancanza di efficacia (4/29 pazienti); ritiro del consenso (9/29 pazienti); violazione del protocollo (3/29 pazienti)
- A 6 mesi, altre 26 interruzioni: EA (7/26 pazienti), mancanza di efficacia (15/26 pazienti), ritiro del consenso (4/26 pazienti)
- A 12 mesi, altri 29 pazienti: EA (6/29 pazienti), mancanza di efficacia (18/29 pazienti), ritiro del consenso (4/29 pazienti), violazione del protocollo (1/29 pazienti)

* dato statisticamente significativo