



E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	SIGNIFOR (pasireotide) - Malattia di Cushing
O	Campo obbligatorio	
SIGNIFOR è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.		
1- Scheda Registrazione paziente (RP)		
E	Età	solo ≥18
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E_DC)		
O	Diagnosi	Malattia di Cushing ACTH dipendente
O	Il paziente già in trattamento con pasireotide secondo le indicazioni approvate EMA e secondo i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA?	SI (1) NO (2)
Se il paziente è già in trattamento (1)		
E	Il paziente, prima di iniziare la terapia con SIGNIFOR era candidato al trattamento chirurgico	Si No
O	Se no, specificare il motivo	Rifiuto da parte del paziente Trattamento chirurgico rivelato inefficace Trattamento chirurgico non indicato per condizioni cliniche compromesse
O	Irradiazione pituitaria negli ultimi 10 anni	Si No
O	Prima della terapia con SIGNIFOR, era stato effettuato un precedente trattamento farmacologico per malattia di Cushing?	Si No
O	Se sì, specificare	...
Monitoraggio funzionalità epatica		
<i>In pazienti trattati con pasireotide sono stati comunemente osservati aumenti lievi e transitori delle aminotransferasi. Sono stati osservati anche rari casi di concomitanti aumenti dell'ALT (alanina aminotransferasi) superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN (vedere paragrafo 4.8 del RCP). E' consigliabile il monitoraggio della funzionalità epatica prima del trattamento con pasireotide e dopo una, due, quattro, otto e dodici settimane durante il trattamento. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.</i>		
O	Il paziente presentava colelitiasi sintomatica all'inizio della terapia con SIGNIFOR?	Si No
Monitoraggio glicemia		
<i>I pazienti con malattia di Cushing con scarso controllo glicemico sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoadidosi). In pazienti con scarso controllo glicemico, devono essere intensificati il monitoraggio e la gestione del diabete prima dell'inizio e durante la terapia con pasireotide.</i>		
O	Storia di iperglicemia a digiuno o diabete mellito	Si No
Se selezionato Si, indicare:		
O	Indicare il valore di glicemia a digiuno nell'ultimo mese (mg/dL)	...
O	Indicare il valore dell'HbA1c nell'ultimo mese (%)	...
Monitoraggio cardiaco		
<i>Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio attentamente valutato nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT, come quelli: - con sindrome congenita del QT lungo. - con disturbi cardiaci non controllati o significativi, inclusa recente infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, angina instabile o bradicardia clinicamente significativa. - che assumono medicinali antiaritmici o altre sostanze note per causare un prolungamento del QT; - con ipopotassiemia e/o ipomagnesia. Deve essere eseguito il monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc e un ECG prima di iniziare la terapia con Signifor, una settimana dopo l'inizio del trattamento e successivamente come clinicamente indicato. L'ipotassiemia e l'ipomagnesia devono essere corrette prima della somministrazione di Signifor e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.</i>		
E	Indicare QTcF (msec) all'inizio della terapia con SIGNIFOR	...
Monitoraggio funzioni ipofisarie		
<i>Il monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T4 libero, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia con Signifor deve essere considerato in modo clinicamente appropriato.</i>		
O	mUFC (µg/24h) all'inizio della terapia con SIGNIFOR	...
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders e applicazione del PbR.		
O	Data di inizio del trattamento	.././....
O	Indicare il numero di RF già effettuate (ogni RF è valida per 4 SETT). È una combo e seguire la tabella sotto per la valutazione del trattamento.	a
RIV a 8 SETT		
O	Valore di mUFC (µg/24h)	...
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
O	% dal baseline (vedi formula*)	... calcolo automatico
E	Esito Rivalutazione (% = [(mUFC alla RV - mUFC iniziale) / mUFC iniziale] x 100)	mUFC ≤ULN mUFC >ULN ma <al 50% dal baseline mUFC invariati
Responder Partially controlled responder Uncontrolled (blocco)		
E	Indicare QTcF (msec) alla RIV	...
RIV a 24 SETT e oltre		
O	Valore di mUFC (mg/24h)	...
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
O	% dal baseline (vedi formula*)	... calcolo automatico
E	Esito Rivalutazione (% = [(mUFC alla RV - mUFC iniziale) / mUFC iniziale] x 100)	mUFC ≤ULN senza incremento di dose mUFC ≤ULN con incremento di dose mUFC >ULN ma <al 50% dal baseline mUFC invariati
Responder Controlled responder Partially controlled responder Uncontrolled (blocco)		
E	Indicare QTcF (msec) alla RIV	...

blocca

alert

blocco >500

Formula di conversione: Cortisol: mcg/24h x 2.76=nmol/24h (molecular weight=362.5)

controllo sulla data (e controllo sulla RIV): pazienti registrabili dal 01/09/2009 al 29/09/2014 (data di entrata in vigore della determina AIFA 30/09/2014)

valore numerico se le RF = 4 SETT

NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders

blocco >500

NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders

blocco >500

Se il paziente NON è già in trattamento (2):						
E	Il paziente è candidato al trattamento chirurgico	<table border="1"> <tr><td>Si</td></tr> <tr><td>No</td></tr> </table>	Si	No	blocca	
Si						
No						
O	Se no, specificare il motivo	<table border="1"> <tr><td>Rifiuto da parte del paziente</td></tr> <tr><td>Trattamento chirurgico rivelato inefficace</td></tr> <tr><td>Trattamento chirurgico non indicato per condizioni cliniche compromesse</td></tr> </table>	Rifiuto da parte del paziente	Trattamento chirurgico rivelato inefficace	Trattamento chirurgico non indicato per condizioni cliniche compromesse	
Rifiuto da parte del paziente						
Trattamento chirurgico rivelato inefficace						
Trattamento chirurgico non indicato per condizioni cliniche compromesse						
O	Irradiazione pituitaria negli ultimi 10 anni	<table border="1"> <tr><td>Si</td></tr> <tr><td>No</td></tr> </table>	Si	No		
Si						
No						
O	Precedente trattamento farmacologico per malattia di Cushing?	<table border="1"> <tr><td>Si</td></tr> <tr><td>No</td></tr> </table>	Si	No		
Si						
No						
O	Se si specificare	---				
Monitoraggio funzionalità epatica						
<i>In pazienti trattati con pasireotide sono stati comunemente osservati aumenti lievi e transitori delle aminotransferasi. Sono stati osservati anche rari casi di concomitanti aumenti dell'ALT (alanina aminotransferasi) superiori a 3 x ULN e di bilirubina superiori a 2 x ULN (vedere paragrafo 4.8 del RCP). E' consigliabile il monitoraggio della funzionalità epatica prima del trattamento con pasireotide e dopo una, due, quattro, otto e dodici settimane durante il trattamento. Successivamente la funzionalità epatica deve essere monitorata come clinicamente indicato.</i>						
O	Funzionalità epatica	<table border="1"> <tr><td>Normale</td></tr> <tr><td>Compromessa</td></tr> </table>	Normale	Compromessa		
Normale						
Compromessa						
O	Se compromessa, indicare il grado	<table border="1"> <tr><td>Child Pugh A</td></tr> <tr><td>Child Pugh B</td></tr> <tr><td>Child Pugh C</td></tr> </table>	Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C	blocca
Child Pugh A						
Child Pugh B						
Child Pugh C						
O	Valori di ALT	<table border="1"> <tr><td>Normali</td></tr> <tr><td>Elevati</td></tr> </table>	Normali	Elevati		
Normali						
Elevati						
O	Valori di AST	<table border="1"> <tr><td>Normali</td></tr> <tr><td>Elevati</td></tr> </table>	Normali	Elevati		
Normali						
Elevati						
O	Valori di bilirubina	<table border="1"> <tr><td>Normali</td></tr> <tr><td>Elevati</td></tr> </table>	Normali	Elevati		
Normali						
Elevati						
O	Il paziente presenta colelitiasi sintomatica?	<table border="1"> <tr><td>Si</td></tr> <tr><td>No</td></tr> </table>	Si	No	alert	
Si						
No						
Monitoraggio glicemia						
<i>I pazienti con malattia di Cushing con scarso controllo glicemico sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate (ad esempio chetoacidosi). In pazienti con scarso controllo glicemico, devono essere intensificati il monitoraggio e la gestione del diabete prima dell'inizio e durante la terapia con pasireotide.</i>						
O	Storia di iperglicemia a digiuno o diabete mellito	<table border="1"> <tr><td>Si</td></tr> <tr><td>No</td></tr> </table>	Si	No		
Si						
No						
Se selezionato SI, indicare:						
O	Indicare il valore di glicemia a digiuno nell'ultimo mese (mg/dL)	---				
O	Indicare il valore dell'HbA1c nell'ultimo mese (%)	---				
Monitoraggio cardiaco						
<i>Pasireotide deve essere usato con cautela e il rapporto beneficio/rischio attentamente valutato nei pazienti che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento del QT, come quelli:</i> - 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. - che assumono medicinali antiaritmici o altre sostanze note per causare un prolungamento del QT; - con ipopotassiemia e/o ipomagnesia. <i>Deve essere eseguito il monitoraggio per l'effetto sull'intervallo QTc e un ECG prima di iniziare la terapia con Signifor, una settimana dopo l'inizio del trattamento e successivamente come clinicamente indicato. L'ipotassiemia e l'ipomagnesia devono essere corrette prima della somministrazione di Signifor e devono essere monitorate periodicamente durante la terapia.</i>						
E	Indicare QTcF (msec)	---	blocco >500			
Monitoraggio funzioni ipofisarie						
<i>Il monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T4 libero, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia con Signifor deve essere considerato in modo clinicamente appropriato.</i>						
O	mUFC (µg/24h)	---	Formula di conversione: Cortisol: mcg/24h x 2.76=nmol/24h (molecular weight=362.5)			
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	---				
NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders e applicazione del Pbr.						

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)

Lo stato glicemico (glicemia a digiuno/emoglobina A1c [FPG/HbA1c]) deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con pasireotide. Il monitoraggio del FPG/HbA1c durante il trattamento deve seguire le linee guida correnti. L'auto monitoraggio della glicemia e/o le valutazioni del FPG devono essere effettuati ogni settimana per i primi due o tre mesi ed in seguito periodicamente, in modo clinicamente appropriato. Inoltre, deve essere effettuato il monitoraggio di FPG 4 settimane dopo la fine del trattamento e dell'HbA1c 3 mesi dopo la fine del trattamento.

Se si sviluppa iperglicemia in un paziente in trattamento con Signifor, è raccomandato l'inizio o l'aggiustamento del trattamento antidiabetico, seguendo le linee guida stabilite per la gestione dell'iperglicemia. Se non si riesce a controllare l'iperglicemia malgrado un'appropriate gestione medica, la dose di Signifor deve essere ridotta o il trattamento con Signifor deve essere interrotto (vedere anche paragrafo 4.5).

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 (ad esempio chetoacidosi). In pazienti con scarso controllo glicemico, devono essere intensificati il monitoraggio e la gestione del diabete prima dell'inizio e durante la terapia con

O	Data RF/..../....	
O	Dose/die (mg)	0,9 due volte/die	Proseguimento terapia dopo 8ST per i Normali e Child A
		0,6 due volte/die	Inizio terapia per i Normali, Child A. Per i Child B come incremento massimo di dose
		0,3 due volte/die	Inizio terapia per i Child B
O	Durata di una RF in settimane (ST)	4 8	
O	Dose totale richiesta (mg)	---	automatico
Questi dati verranno richiesti dalla RF2 in poi			
O	È stato effettuato monitoraggio dello stato di glicemia secondo quanto previsto RCP 4.4?	Si No	sospensione
O	Si è sviluppata iperglicemia?	Si No	
O	Se sì, il paziente è in trattamento antidiabetico	Si No	sospensione
O	Il paziente necessita di una riduzione di dose per impossibilità di controllare la glicemia?	Si No	
O	Il paziente con disturbi cardiaci e/o con fattori di rischio per la bradicardia è stato sottoposto ad attento monitoraggio (secondo quanto previsto RCP)?	Si No	sospensione
O	Effettuato monitoraggio ed eventuale correzione dell'ipopotassemia e dell'ipomagnesemia?	Si No	sospensione
O	Monitoraggio delle funzioni ipofisarie (ad esempio TSH/T4 libero, GH/IGF-1) prima e periodicamente durante la terapia	Si No	sospensione
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa	
E	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C	blocco
Le seguenti righe si aprono dalla RF2 in poi			
O	Valori di ALT	Normali Elevati	
E	Se elevati i valori di ALT specificare:	≤3 x ULN	
		>5 x ULN	sospend. Sospensione, si può riprendere il trattamento inserendo una RF. La precedente viene salvata a sistema ma senza possibilità di inserire DF.
		>3 x ULN	sospende se concomitante a bilirubina >2x ULN
O	Valori di AST	Normali Elevati	
E	Se elevati i valori di AST	≤3 x ULN	
		>5 x ULN	sospende
		>3 x ULN	sospende se concomitante a bilirubina >2x ULN
O	Valori di bilirubina	Normali Elevati	
E	Se elevati i valori di bilirubina	>2x ULN	sospende

4- Scheda Rivalutazione (RV)		
O	Data di Rivalutazione	.../.../....
Obbligatoria a 8ST		
O	Valore di mUFC (µg/24h) in questa RV	...
O	Valore di mUFC iniziale (µg/24h)	... in automatico dalla scheda EDC
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
O	% dal baseline (vedi formula*)	... calcolo automatico
E	Esito Rivalutazione (solo per RV1)	mUFC ≤ULN mUFC >ULN ma <al 50% dal baseline mUFC invariati
Obbligatoria a 24 ST e in seguito ogni 24 ST		
O	Valore di mUFC (mg/24h) in questa RV	...
O	Valore di mUFC iniziale	... in automatico dalla scheda EDC
O	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
O	% dal baseline (vedi formula*)	... calcolo automatico
E	Esito Rivalutazione (solo per RV2 in poi)	mUFC ≤ULN senza incremento di dose (verifica congruenza con la RF) mUFC ≤ULN con incremento di dose (verifica congruenza con la RF) mUFC >ULN ma <al 50% dal baseline mUFC invariati
Le righe sotto sono presenti in tutte le RV		
O	Storia di iperglicemia a digiuno o diabete mellito	Si No
Se selezionato Si, indicare:		
O	Indicare il valore di glicemia a digiuno nell'ultimo mese (mg/dL)	...
O	Indicare il valore dell'HbA1c nell'ultimo mese (%)	...
E	Indicare QTcF (msec)	...
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa
E	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C
O	Valori di ALT	Normali Elevati
E	Se elevato il valore di ALT specificare:	≤3 x ULN >5 x ULN >3 x ULN
O	Valori di AST	Normali Elevati
E	Se elevati i valori di AST	≤3 x ULN >5 x ULN >3 x ULN
O	Valori di bilirubina	Normali Elevati
E	Se elevati i valori di bilirubina	>2 x ULN
E	Il paziente continua il trattamento	Si No

NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders e applicazione del PbR. I trattamenti in compassionevole non entrano nell'accordo di PbR

Responder
Partially controlled responder
Uncontrolled (blocco). Applicazione PbR a 8ST

NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders e applicazione del PbR. I trattamenti in compassionevole non entrano nell'accordo di PbR

Responder
Controlled responder
Partially controlled responder
Uncontrolled (blocco). Applicazione PbR a 24ST

% = [(mUFC alla RV - mUFC iniziale) / mUFC iniziale] x 100

blocco >500. Applicazione PbR a 8 oppure a 24ST

blocco

sospende

sospende se concomitante a bilirubina >2x ULN

sospende

sospende se concomitante a bilirubina >2x ULN

sospende

blocca

5- Scheda Fine trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.../.../....
<input type="radio"/>	Motivo del FT	Inefficacia Tossicità Perso al follow up Decesso del paziente
<input type="radio"/>	Stato di malattia	Responder (mUFC ≤ULN) Controlled responder (mUFC >ULN ma <al 50% dal baseline) Partially controlled responder (mUFCs ULN con incremento di dose) Uncontrolled (mUFC invariati) Valutazione non effettuata
Si aprono le righe sotto (in caso di non inserimento della RV obbligatoria)		
<input type="radio"/>	Valore di mUFC (mg/24h) in questa RV	...
<input type="radio"/>	Valore di mUFC iniziale	... in automatico dalla scheda E_DC
<input type="radio"/>	Inserire l'intervallo di riferimento (µg/24h)	...
<input type="radio"/>	% dal baseline (vedi formula*)	... calcolo automatico
<input type="radio"/>	Storia di iperglicemia a digiuno o diabete mellito	Si No
Se selezionato Si, indicare:		
<input type="radio"/>	Indicare il valore di glicemia a digiuno nell'ultimo mese (mg/dL)	...
<input type="radio"/>	Indicare il valore dell'HbA1c nell'ultimo mese (%)	...
<input type="radio"/>	Indicare QTcF (msec)	...
<input type="radio"/>	Funzionalità epatica	Normale Compromessa
<input type="radio"/>	Se compromessa, indicare il grado	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C
<input type="radio"/>	Valori di ALT	Normali Elevati
<input type="radio"/>	Se elevato il valore di ALT specificare:	≤3 x ULN >5 x ULN >3 x ULN
<input type="radio"/>	Valori di AST	Normali Elevati
<input type="radio"/>	Se elevato	≤3 x ULN >5 x ULN >3 x ULN
<input type="radio"/>	Valori di bilirubina	Normali Elevati
<input type="radio"/>	Se elevato	>2 x ULN
<input type="radio"/>	Se motivo di FT è decesso indicare la causa del decesso:	Progressione Malattia Tossicità al medicinale Altro
<input type="radio"/>	Se motivo di FT è decesso indicare la data del decesso:	.../.../....

Applicazione Pbr a 8 e 24ST

link RNfV. Applicazione Pbr a 8 e 24ST

Applicazione Pbr a 8 e 24ST

NOTA BENE: l'esame deve essere effettuato presso lo stesso laboratorio all'Avvio del trattamento che alla Rivalutazione: tale valore è importante nell'individuazione dei responders e applicazione del Pbr

per valori >500. Applicazione Pbr a 8 e 24ST

Link RNfV. Applicazione Pbr a 8 e 24ST

Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema, tuttavia può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di monitoraggio.

Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.

Gestione dei criteri clinici nel caso de pazienti già in trattamento		
1 < a < 30	SETT	Cosa si richiede in EDC
1	4	prosegue con RF senza RIV in EDC
2	8	prosegue con RF senza RIV in EDC
3	12	RIV 8 SETT nella EDC
4	16	RIV 8 SETT nella EDC
5	20	RIV 8 SETT nella EDC
6	24	RIV 8 SETT nella EDC
7	28	RIV 24 SETT nella EDC
8	32	RIV 24 SETT nella EDC
9	36	RIV 24 SETT nella EDC
10	40	RIV 24 SETT nella EDC
11	44	RIV 24 SETT nella EDC
12	48	RIV 24 SETT nella EDC
...	...	RIV 48 SETT nella EDC
18	72	RIV 48 SETT nella EDC
...	...	RIV 72 SETT nella EDC
24	96	RIV 72 SETT nella EDC
...	...	RIV 96 SETT nella EDC
30	120	RIV 96 SETT nella EDC
31	124	RIV 120 SETT nella EDC
...
50	200	RIV 192 SETT nella EDC
...
66	264	RIV 240 SETT nella EDC