

LECZENIE AKROMEGALII (ICD-10 E22.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie pasyreotydem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>2) akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania hormonu wzrostu GH poniżej 1,0 µg/l (ng/ml) w doustnym teście obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT);</p> <p>3) niewystarczające leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki), które nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku, i nie osiągnięcie biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;</p> <p>4) dyskwalifikacja z ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);</p>	<p>1. Leczenie pasyreotydem</p> <p>1.1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 40 mg podawana w iniekcjach domięśniowych co 28 dni. W przypadku braku kontroli biochemicznej akromegalii (utrzymywanie się stężenia GH $\geq 2,5$ µg/l i/lub IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku) po 12 tygodniach leczenia, dawka pasyreotydu może zostać zwiększona do 60 mg podawana co 28 dni. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie dawka pasyreotydu może zostać zmniejszona o 20 mg lub preparat powinien zostać odstawiony.</p> <p>1.2. Sposób podawania</p> <p>1) Pasyreotyd jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny.</p> <p>2) W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku</p>	<p>1. Leczenie pasyreotydem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia pasyreotydem</p> <p>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe: ocena somatycznych objawów akromegalii oraz ewentualnych powikłań, zwłaszcza w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego i metabolicznych (cukrzyca i zaburzenia tolerancji węglowodanów);</p> <p>2) ocena jakości życia (np. za pomocą skali Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL));</p> <p>3) ocena hormonalna: stężenie GH; stężenie IGF-1, ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy;</p> <p>4) rezonans magnetyczny okolicy podwzgórzowo-przysadkowej z użyciem środka kontrastowego wykonany przy użyciu aparatu spełniającego normy do diagnostyki przysadki nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację. W przypadku przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego bądź braku możliwości wykonania tego badania z innych przyczyn, badaniem które należy wykonać jest tomografia komputerowa;</p> <p>5) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm);</p>

5) pacjenci, którzy nie byli dotychczas operowani mogą być kwalifikowani do leczenia pasyreotydem wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe i nie uzyskano kontroli biochemicznej choroby po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni.

Kwalifikacja do leczenia pasyreotydem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie lub 1, 2, 5 łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni pasyreotydem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii.

1.2. Kryteria wyłączenia

- 1) kandydaci do leczenia operacyjnego;
- 2) ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;
- 3) cukrzyca niewyrównana metabolicznie pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia zgodnie z punktem 1.3.1) *Schematu dawkowania*;
- 4) objawowa kamica żółciowa;

między prawym i lewym mięśniem pośladowym.

1.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- 1) Jeżeli u pacjenta leczonego pasyreotydem wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego według wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę pasyreotydu należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.
- 2) Zaburzenia czynności wątroby:
 - a) w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne;
 - b) w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg. skali Child-Pugha) zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie;
 - c) w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby

6) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR;

7) ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz bilirubiny całkowitej;

8) ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy);

9) ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna.

1.2. Monitorowanie leczenia pasyreotydem

- 1) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (3 dawki pasyreotydu) należy wykonać ocenę stężenia GH i stężenia IGF-1 w surowicy. Oznaczenia GH i IGF-1 należy powtarzać w okresie leczenia pasyreotydem co 3 miesiące;
- 2) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie wykonuje się co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w sytuacji pogorszenia pola widzenia. W przypadku przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego bądź braku możliwości wykonania tego badania z innych przyczyn, badaniem które należy wykonać jest tomografia komputerowa;
- 3) oznaczanie stężenia glukozy we krwi i / lub ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4

- 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child–Pugha);
- 6) żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN;
- 7) niewyrównana niedoczynność kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne);
- 8) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 9) nadwrażliwość na pasyreotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 10) brak odpowiedzi na leczenie po co najmniej 6-cio miesięcznym okresie podawania pasyreotydu w najwyższej tolerowanej dawce, w sytuacji, gdy odpowiedź definiujemy jako:
 - a) obniżenie stężenia GH o > 50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu <2,5 µg/l
 - lub
 - b) obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1
 - lub
 - c) zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza > 25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu.

lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem do czasu ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznawiać, jeśli w ocenie lekarza nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.

- 3) Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT w EKG.

2. Leczenie pegwisomantem

2.1. Dawkowanie

- 1) Pegwisomant należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych.
- 2) Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofii.
- 3) Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza.

tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia;

- 4) ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia. Ponadto należy monitorować wartość stężenia HbA1c po 3 tygodniach od zakończenia leczenia;
- 5) oznaczenie aktywności AspAT i AlAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstotnością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych;
- 6) badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych;
- 7) USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu;
- 8) oznaczenie poziomu magnezu i potasu według wskazań klinicznych;
- 9) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;
- 10) ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy;
- 11) ocena jakości życia po 12 miesiącach (np. skala AcroQoL).

1.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2. Leczenie pegwisomantem

2.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) wiek powyżej 18 roku życia;
- 2) akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania hormonu wzrostu GH poniżej 1,0 µg/l (ng/ml) w doustnym teście obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT);
- 3) niewystarczające leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) i (lub) radioterapia, które nie doprowadziły do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku, i nie osiągnięcie biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełnianego analogami somatostatyny I generacji o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni lub nietolerowanie takiej terapii;
- 4) dyskwalifikacja z ponownego leczenia operacyjnego i (lub) radioterapii (ponowna operacja lub radioterapia w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne i radioterapia nie są możliwe);

4) Następnie 10 mg pegwisomantu należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Należy oznaczać stężenia IGF-1 w surowicy co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększać dawkę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla płci i wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.

2.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- 1) niezwłoczny kontakt z lekarzem prowadzącym, w przypadku wystąpienia w trakcie terapii pegwisomantem zaburzeń widzenia i/lub bólu głowy;
- 2) zaburzenia czynności wątroby: przerwanie podawania pegwisomantu w przypadku utrzymywania się objawów choroby wątroby;
- 3) dostosowanie dawki insuliny lub innych przyjmowanych jednocześnie leków u osób z cukrzycą -do decyzji lekarza prowadzącego;
- 4) stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży w związku z możliwością zwiększenia płodności.

2. Leczenie pegwisomantem

2.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe: ocena somatycznych objawów akromegalii oraz ewentualnych powikłań;
- 2) ocena jakości życia (np. za pomocą skali Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL).
- 3) ocena hormonalna: stężenie GH, stężenie IGF-1, ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy;
- 4) rezonans magnetyczny okolicy podwzgórzowo-przysadkowej z użyciem środka kontrastowego wykonany przy użyciu aparatu spełniającego normy do diagnostyki przysadki w okresie do 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację. W przypadku przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego bądź braku możliwości wykonania tego badania z innych przyczyn, badaniem które należy wykonać jest tomografia komputerowa;
- 5) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm);
- 6) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo, eGFR i wydalanie białka z moczem;
- 7) ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz bilirubiny całkowitej;

2.2. Monitorowanie leczenia

- 1) stężenie IGF-1 w surowicy mierzone co 4 do 6 tygodni w czasie stopniowego zwiększania dawki leku celem uzyskania optymalnej kontroli terapeutycznej, a następnie ocena co 3 miesiące;
- 2) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wykonanie rezonansu magnetycznego okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie

- 5) nie osiągnięcie biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny II generacji o przedłużonym działaniu tj. pasyreotydem w dawce 60 mg lub nietolerowanie takiej terapii;
- 6) dyskwalifikacja z leczenia pasyreotydem z powodu niekontrolowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej (HbA1c > 7% (> 53 mmol/mol)).

Kwalifikacja do leczenia pegwisomantem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4.

W przypadku gdy pacjent zostanie zakwalifikowany do leczenia pasyreotydem zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu (pkt. 1.1.), kwalifikacja do leczenia pegwisomantem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4, 5 łącznie lub 1, 2, 3, 4, 6 łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni pegwisomantem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza prowadzącego, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii.

2.2. Kryteria wyłączenia

- 1) kandydaci do leczenia operacyjnego;
- 2) ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;

wykonuje się co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w sytuacji pogorszenia pola widzenia. W przypadku przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego bądź braku możliwości wykonania tego badania z innych przyczyn, badaniem które należy wykonać jest tomografia komputerowa;

- 3) oznaczenie aktywności AspAT i AlAT w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem oraz w przypadku objawów sugerujących ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby;
- 4) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wykonanie oznaczenia eGFR i wydalanie białka z moczem, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi lub co pół roku - w przypadku braku pogorszenia;
- 5) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- 6) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczołaków przysadki po 3 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;
- 7) ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy;
- 8) ocena jakości życia po 12 miesiącach (np. skala AcroQoL).

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej

- 3) niewydolność nerek: eGFR <15 ml/min/1,73 m² oraz utrata białka >3 g/1,73m²;
- 4) AlAT i AspAT >3 x GGN (AlAT i AspAT > 5 x GGN u chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem AlAT i AspAT);
- 5) niewyrównana niedoczynność kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne);
- 6) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 7) nadwrażliwość na pegwisomant lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 8) brak odpowiedzi na leczenie w sytuacji, gdy nie uzyskano normalizacji stężenia IGF-1 odpowiednio dla płci i wieku, po co najmniej 12 miesięcznym okresie podawania pegwisomantu w najwyższej tolerowanej dawce;

2.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.