

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

I. Indicație:

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

Aceasta indicație se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

a. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m.-nesupresat
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimie pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

b. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;

- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

III. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se administrează intramuscular profund la 28 zile.
- Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza inițială recomandată, cu monitorizarea reacției de răspuns și a tolerabilității.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile;
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, în administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic.
- La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
- Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3-6 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de dezvoltare alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.”