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

I. Indicaţie:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat

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

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

II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:

- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

a. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 μg/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 pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi 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 iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):

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

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

III. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se adminstrează 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 apariţia unei toxicităţi inacceptabile;

- Rezolvarea reacţiilor 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, in 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, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic.
- La pacienții trataţi cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții trataţi cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
- Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi 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 reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

– Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată 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 şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

– Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea 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 funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:

– Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;
– Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

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

– Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii 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 funcţiei adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.”