Załącznik B.99.

**LECZENIE AKROMEGALII (ICD-10 E22.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie pasyreotydem**    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), 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;       4. dyskwalifikacja z ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);       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. **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;      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 (górna granica 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:          1. obniżenie stężenia GH o > 50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu <2,5 µg/l   lub   * + - 1. obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1   lub   * + - 1. zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza > 25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzanym przy kwalifikacji do programu.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Leczenie pegwisomantem**    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 uzupełniającego 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);       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.   * 1. **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. 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. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. | 1. **Leczenie pasyreotydem**    1. **Dawkowanie**   Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 40 mg podawana w iniekcjach domięśniowych co 28 dni. W przypadku braku kontroli biochemicznej akromegalii (utrzymywanie się stężenia GH ≥2,5 µg/l i/lub IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku) najwcześniej 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.  Modyfikacja dawkowania (zwiększenie lub zmniejszenie dawki) jest możliwa na każdym etapie leczenia okresach nie krótszych niż co 12 tygodni.   * 1. **Sposób podawania**      1. Pasyreotyd jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny.      2. W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku między prawym i lewym mięśniem pośladkowym.   2. **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:         1. w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne;         2. 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;         3. w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górna granica 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.  1. **Leczenie pegwisomantem**    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.       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. **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. | 1. **Leczenie pasyreotydem**    1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia pasyreotydem**       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);       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 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;       5. ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm jeśli w badaniu MR jego odległość od skrzyżowania wzrokowego jest mniejsza niż 2 mm);       6. badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żylnej 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.    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 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 częstością 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, których odległość od skrzyżowania wzrokowego jest mniejsza niż 2 mm, nie rzadziej niż 1 raz do roku i w każdym 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). 2. **Leczenie pegwisomantem**    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 jeśli w badaniu MR jego odległość od skrzyżowania wzrokowego jest mniejsza niż 2 mm);       6. badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żylnej na czczo, eGFR i wydalanie białka z moczem;       7. ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz bilirubiny całkowitej;    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 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 żylnej na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;       6. ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki, których odległość od skrzyżowania wzrokowego jest mniejsza niż 2 mm, 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 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. |