

**ORDIN**

**privind modificarea și completarea Ordinul ministrului sănătății publice  
și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr.  
1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind  
prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale  
prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale  
corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau  
fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul  
de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr.  
720/2008**

Având în vedere:

- art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare,

- Referatul de aprobare al Ministerului Sănătății nr. \_\_\_\_\_ și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. \_\_\_\_\_,

în temeiul dispozițiilor art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ale art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

**Art. I**

-Articolul 5 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

“ Art. 5. Prescrierea, eliberarea și decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin Hotărâre a Guvernului și ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*) și (\*\*\*) în sublista A, (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în sublista B, (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în secțiunea C1 a sublistei C și (\*\*) în secțiunea C3 a sublistei C;

b) în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naționale de sănătate și ale Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății și prin Ordin al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) și (\*\*\*\*) în secțiunea C2 a sublistei C.

## **Art II**

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu

sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

- 1) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 5 cod (A005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 1.
- 2) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.16 cod (A021E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 2;
- 3) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E) se modifică și se completează potrivit anexei 3;
- 4) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.42 cod (C003I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 4;
- 5) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 49 cod (G001C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 5
- 6) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 6;
- 7) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 7;
- 8) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 8;
- 9) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (L012C) se modifică și se completează potrivit anexei 9
- 10) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C) se modifică și se completează potrivit anexei 10
- 11) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (L032C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 11
- 12) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 101 cod (L035C) se modifică și se completează potrivit anexei 12
- 13) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C) se modifică și se completează potrivit anexei 13
- 14) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 107 cod (L042C) se modifică și se completează potrivit anexei 14
- 15) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111 cod (L046C) se modifică și se completează potrivit anexei 15
- 16) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (L048C) se modifică și se completează potrivit anexei 16

- 17) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B) se modifică și se completează potrivit anexei 17;
- 18) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 120 cod (M003M) se modifică și se completează potrivit anexei 18;
- 19) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121 cod (N001F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 19;
- 20) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 123 cod (N003F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 20;
- 21) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124 cod (N004F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 21;
- 22) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125 cod (N005F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 22;
- 23) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126 cod (N006F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 23;
- 24) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127 cod (N007F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 24;
- 25) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 129 cod (N009F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 25;
- 26) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 130 cod (N010F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 26;
- 27) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131 cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 27;
- 28) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (N012F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 28;
- 29) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 133 cod (N013F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 29;
- 30) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134 cod (N014F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 30;
- 31) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 135 cod (N015F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 31;
- 32) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 32;
- 33) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (N017F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 33;
- 34) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 138 cod (N018F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 34;

- 35) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 139 cod (N019F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 35;
- 36) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140 cod (N020G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 36;
- 37) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (N021G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 37;
- 38) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (N022G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 38;
- 39) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 145 cod (N026F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 39;
- 40) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (H006E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 40;
- 41) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 156 cod (L001C) se modifică și se înlocuiește conform anexei 41;
- 42) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 157 cod (L002C) se modifică și se completează potrivit anexei 42
- 43) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 43;
- 44) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 162 cod (N0021F) se modifică și se înlocuiește anexei 44;
- 45) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 163 cod (N0026G) se modifică și se înlocuiește conform anexei 45;
- 46) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 164 cod (L039C) se modifică și se înlocuiește conform anexei 46;
- 47) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 165 cod (L040C) se modifică și se înlocuiește conform anexei 47;
- 48) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 166 cod (L047E) se modifică și se înlocuiește conform anexei 48;
- 49) După poziția 166 se introduce o nouă poziție, nr. 167 cod (N020F), conform anexei 49.
- 50) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 65 cod (H009E) se abrogă;
- 51) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 86 cod (L013E) se abrogă;
- 52) Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 119 cod (M002Q) se abrogă.

### **Art. III**

Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, direcțiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

### **Art. IV**

Anexele nr. 1 - 49 fac parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. V**

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

**Ministrul Sănătății**

**Președintele Casei Naționale de Asigurări de  
Sănătate**

**Nicolae BĂNICIOIU**

**p. PREȘEDINTE**

**Radu ȚIBICHI  
DIRECTOR GENERAL**

## ANEXA Nr. 1

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 5, cod (A005E), DCI PARICALCITOLUM

#### 1. Indicații

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori față de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei și/sau a carenței/deficienței de vitamină D [25(OH)D serică >30ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza]. ↓
2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)\* care persistă sub tratament cu derivați activi neselectivi ai vitaminei D și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).  
\* Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunși în stadiul 5, care erau deja tratați cu paricalcitolum din stadiile anterioare.
3. Alegerea medicamentului pentru inițierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influențată de calcemie, fosfatemie și alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral și osos:
  - la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;
  - tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

#### 2. Tratament

##### Obiectivul tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei și fosfatemiei (vezi mai sus).

## Doze

### Doza de inițiere:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:
  - a. iPTH >500pg/mL: 2μg/zi sau 4μg x3/săptămână;
  - b. iPTH ≤500pg/mL: 1μg/zi sau 2μg x3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la ședința de hemodializă):
  - a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1μg/kg x 3/săptămână, sau
  - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în μg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (>500pg/mL sau >8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariției hipercalcemiei și hiperfosfatemiei;
3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:
  - a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1μg/kg x 3/săptămână, sau
  - b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în μg) x 3/săptămână.

### Ajustarea dozei:

1. BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă, la 2-4 săptămâni interval în faza de inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de iPTH seric:
  - a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
  - b. dacă scade cu <30% – se crește doza cu 1μg/zi sau cu 2μg x3/săptămână;
  - c. dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 1μg/zi sau cu 2μg x3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
  - d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat – se întrerupe temporar administrarea paricalcitolului și se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolul poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).
2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul iPTH seric:



- a. dacă scade cu 30-60% din valoarea precedentă inițierii terapiei – se menține aceeași doză;
- b. dacă scade cu <30% – se crește doza cu 0,04μg/kg la fiecare administrare până se obține reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16μg ×3/săptămână;
- c. dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 0,04μg/kg la fiecare administrare;
- d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (<200pg/mL) – se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

### **Întreruperea administrării**

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:
  - a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;
  - b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
  - c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;
  - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele de referință normale ale testului de laborator utilizat(vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
  - a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (<200pg/mL) ;
  - b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
  - c. fosfatemia crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (>5,5mg/dL) ;
  - d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicație cu aluminiu;
  - e. absența răspunsului terapeutic definită prin:
    - i. persistența iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
    - ii. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariției hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni). Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

## **Monitorizare**

1. în BCR stadiile 3-5 (eRFG<60mL/min) fără tratament prin dializă:
  - a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
3. în BCR stadiul 5 dializă:
  - a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, trimestrial;
  - b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;
  - c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;
  - e. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă adinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

## **3. Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

## **ANEXA 2**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (A021E), DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA –LIPOICUM)**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

#### **II. Doze și mod de administrare**

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

#### **Modul și durata de administrare**

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

#### **III. Contraindicații**

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale**

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

## Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

## V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

## VI. PRESCRIPTORI

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **ANEXA 3**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27, cod (AE01E), PROTOCOL DE PRESCRIERE IN DIABETUL ZAHARAT**

#### **PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COMBINAȚII (cod ATC: B03BA51 și A11DBN1)**

Se modifică:

#### **VI PRESCRIPTORI**

Inițierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice și/sau medicii cu competență/atestat în diabet; continuarea se poate face și de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

#### **PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)**

##### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

##### **II. Doze și mod de administrare**

La adulți, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

##### **Modul și durata de administrare**

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacționează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăți absorbția).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparțină medicului care tratează pacientul.

##### **III. Contraindicații**

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienții produsului.

##### **IV. Atenționări și precauții speciale**

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranța administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariția sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaște dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

#### V. Reacții adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

#### VI. PRESCRIPTORI

Inițierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau medici cu competență/atestat în diabet și/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

#### PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU SULODEXIDUM

Se modifica

## **VI PRESCRIPTORI**

### **Inițierea tratamentului**

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

### **Continuarea tratamentului**

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

## **ANEXA 4**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 42, cod (C003I), DCI**

### **IVABRADINUM**

#### **I.INDICATII**

- Tratatamentul bolii coronariene ischemice
- Tratatamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
  - la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante
  - în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.

#### **II.TRATAMENT**

Tratatamentul se începe cu doza de 2x5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.

#### **III. PRESCRIPTORI**

Tratatamentul este inițiat de medici cardiologi / medici specialiști de medicină internă și medici de familie.



## ANEXA 5

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 49, cod (G001C), DCI: CABERGOLINUM

#### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

##### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii:, adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fara sindrom de compresiune optochiasmatica și valori ale prolactinei serice  $\geq 100$  ng/ml sau de  $> 4X$  valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienti cu prolactinoame operate, in conditiile persistentei unui rest tumoral functional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienti cu sindrom de tija hipofizara si hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) in regiunea hipotalamo-hipofizara sau postchirurgical sau posttraumatic.

##### 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (*evaluări nu mai vechi de 6 luni*):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale  $\geq 100$  ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcțională:

- excluderea unei sarcini in evolutie : anamneză, test de sarcină/dozarea hCG

- medicamentoasă – prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL

- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);

- insuficiența hepatică sau renală severă;

- excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicații pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:**

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina

- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).

- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcție de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.

- *În cazul macroprolactinoamelor și:*

○ GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 – 9 a.m., fT4, TSH

○ Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual – În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de prima intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiaca pentru excluderea valvulopatiei.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

a) dimensiunile adenomului și eventuala extensie extraselara, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).

b) existența insuficienței hipofizare asociate;

c) dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

### III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum(a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 2 mg /săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistenta unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu >50% fata de cele initiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentand indicatie de reluare a tratamentului. Daca valorile PRL se mentin in limite normale, se repeta peste alte 3 luni cand se repeta si imagistica hipotalamo-hipofizara, pentru confirmarea aspectului stationar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

### IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

#### **1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

A.În primul an de tratament la 3, 6 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care menține în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepția adenoamelor cu

extensie extraselara care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

### **A. Criterii de control terapeutic optim:**

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

### **B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:**

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

### **C. Criterii de control terapeutic minim:**

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor  $< 2 \times$  normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

## **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL  $> 2 \times$  normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

- Pacienți cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/ săptămână;
- Adenoamele hipofizare cu secreție mixtă de GH și PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;
- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi optional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

## **VI.PRESCRIPTORI**

Initierea se face de catre medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol ; continuarea se poate face de catre medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandata de medicii endocrinologi.

## ANEXA 6

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (H005E), PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE SI GIGANTISM

#### I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)
3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
4. imagistica – rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră
5. Anatomopatologie cu imunohistochimie.

**Diagnosticul pozitiv** de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

***Aceste cut-offuri nu se aplica la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârsta și sex.***

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

**Diagnosticul etiologic** se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru >1cm), rareori un microadenom.

**Diagnosticul de certitudine** este cel histopatologic, cu imunohistochimie care evidențiază celulele somatotrope.

## **II. Tratament**

### **Obiective:**

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

### **Metode terapeutice:**

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizara

#### **1. Chirurgia hipofizara transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:**

- microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizara reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

#### **2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică :**

a) **Agonistii dopaminergici** (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală - la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute - ca terapie adițională la agonistii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală, în doza de 2-4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

b) **Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid, etc) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și determinând scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar mulți calculi biliari mici și namol biliar dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

c) **Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)** - este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienți).

**3. Radioterapia hipofizara** este o metoda de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni.
- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni și au contraindicații la chirurgie
- pacienți cu contraindicații pentru tratamentul medicamentos



Efectele radioterapiei se evalueaza dupa o perioada de 10-15 ani in cazul radioterapiei conventionale si 2-5 ani in cazul radiochirurgiei stereotactice (Gamma Knife si Cyber Knife).

Complicațiile radioterapiei: insuficientă hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

## **PROTOCOL DE TRATAMENT**

### **Indicatii:**

1. In **microadenoamele hipofizare (<10 mm) si tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm**, chirurgia este tratamentul primar. In cazul in care rezectia nu este completa, se administreaza tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinata); daca efectul este partial dupa 6 luni cu doza maxima de tratament medicamentos, se aplica radioterapia si se continua tratamentul medicamentos pana ce radioterapia are efect (minim 5 ani)

2. In **tumorile hipofizare mari (peste 20 mm)**, fara sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezectiei complete a tumorii este de sub 40%, se incepe cu terapie medicamentoasa (analogi de somatostatin).

Daca raspunsul este partial dupa 6 luni de tratament cu doza maxima de analog de somatostatina, se recomanda tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale. Daca medicatia si chirurgia nu normalizeaza productia de GH si/sau IGF1, se adauga radioterapia supravoltata sau radiochirurgia.

3. In cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizara sau hipertensiune intracraniana**, chirurgia se practica cu prioritate.

## **III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA**

### **1. Categori de pacienti eligibili**

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situatii:

- A. Pacienti cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie in sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica,
- B. Postoperator, in conditiile mentinerii criteriilor de acromegalie activa, indiferent de marimea tumorii restante.

- C. Pacienti operati si iradiati, nevindecati dupa dubla terapie
- D. Postiradiere, in primii 10 ani dupa radioterapie in conditii de contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul pacientului. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina in situatia mentinerii contraindicatiei pentru interventia chirurgicala, contraindicatie motivata medical in dosarul pacientului. Pacientii care au depasit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi reevaluatii in vederea terapiei chirurgicale, iar in cazul mentinerii contraindicatiei chirurgicale se va indica o noua cura de radioterapie, dupa care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatina.

E.\* La pacientii sub 18 ani indicatia, schema de tratament si posologia vor fi individualizate.

\* Cazurile vor fi supuse discutiei in consiliile medicale din centrele universitare in care se face evaluarea, diagnosticarea si recomandarea terapiei (opinia comisiei de experti)

## 2. Evaluari pentru initierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinica universitara.

### 2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru initierea tratamentului (evaluari nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH in test oral de toleranta la glucoza - TOTG (75 g glucoza p.o.la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: in acromegalia activa GH seric este peste 1 ng/ml in cursul TOTG, in toate probele. Acest test nu se va efectua la pacientii cu diabet zaharat..

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va inlocui TOTG la pacientii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore  $\geq 2.5$  ng/ml confirma acromegalie activa.

c. IGF1. Cel putin doua valori crescute, in prezenta tabloului clinic sugestiv, sustin diagnosticul de acromegalie activa, indiferent de valoarea GH.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

*N.B. Absenta restului tumoral la examenul imagistic postoperator in conditiile criteriilor a. b.sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.*

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

**2.2. Evaluari complementare** (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare in dosarul pacientului pentru a preveni si evidentia complicatiile si a indica medicatia adjuvanta.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienti diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina

- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de varsta fertila) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la barbati).

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

**2.3.Evaluari suplimentare** pentru depistarea eventualelor complicatii (nu sunt obligatorii pentru includerea in program, dar au importanta pentru prioritizarea accesului la terapia gratuita, atunci cand CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie – criterii *pentru complicațiile cardiovasculare*

- Colonoscopie- criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign

- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) – criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

#### **IV. DOZE**

##### **LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)**

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze

pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru **Lanreotidum PR**: se recomanda începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă se obține un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

### **OCTREOTID (Octreotidum LAR)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 ng/l și cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatina (octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog

## **V. MONITORIZAREA ACROMEGALILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA**

*Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.*

### **1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în TTOG, IGF1 seric, glicemie *a jeun* și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)

- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG si analize curente ;

Dupa 3 ani de tratament fara intrerupere, la pacientii cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienta terapeutica optima), medicatia cu analog de somatostatin va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea initiala. Pacientii cu valori hormonale partial controlate sub tratament vor putea sa continue tratamentul fara a face pauza terapeutica.

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH in TOTG sub 1 ng/ml
- IGF1 normal pentru varsta si sex

B. Criterii pentru raspuns partial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu >50% din valoarea initiala

## **3. Criterii de ineficientă terapeutică:**

- Simptomatologie specifica de acromegalie evolutivă sau
- media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu >50% din valoarea initiala (apreciata cu aceeasi metoda de dozare dupa acelasi standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

## **VI. ALGORITM TERAPEUTIC**

A. La initierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Nationale

de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea unor doze mai mari: lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, se poate cere Comisiei CNAS creșterea dozei la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatina nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară, după caz:

- schimbarea preparatului de analog de somatostatina în doză maximă (Octreotidum LAR 40 mg/28 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile, respectiv Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile cu Octreotidum LAR 40 mg/28 zile)

- asocierea tratamentului cu Cabergolina (agonist dopaminergic) în doză de 2–4 mg/sapt

- în cazul pacienților cu răspuns parțial la asocierea terapeutică analog de somatostatina și cabergolina se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doză de 30 mg/28 zile sau Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doză de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creștere până la 80 mg/ săptămână.

Pentru asocierea Pegvisomantului este necesară iradierea hipofizara prealabilă, cu excepția pacienților tineri, de vârstă fertilă (<40 ani), fără insuficiența gonadotropă la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

- în cazul pacienților fără răspuns la asocierea terapeutică analog de somatostatina și cabergolina se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant)

Pentru pacienții cu nivele normalizate ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

- chirurgie (pentru pacientii neoperati, care nu au contraindicație pentru chirurgie)
- radioterapie (pentru pacientii anterior operați sau cu contraindicație pentru chirurgie) – excepție facând pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiența gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatina sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză + media GH bazal)

e. În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric (absența tratamentului chirurgical/ radiochirurgical) și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii, medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

f. Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, capătând indicație chirurgicală.

#### **CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN**

- Pacienți care nu îndeplinesc criteriile de eficacitate terapeutică **optima** după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doza maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).
- Pacienților cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot redeveni eligibili conform condițiilor de includere.

- Aparitia reactiilor adverse sau contraindicatiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate si comunicate comisiei Casei Nationale de Asigurări de Sănătate in cazul acordarii de tratament gratuit)
- *Complianta scăzută la tratament si monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Nationale de Asigurări de Sănătate,*

## VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANTI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacientii cu acromegalie în evoluție, operati, supusi radioterapiei, care au primit (inclusi in programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina si nu au indeplinit criteriile de eficienta a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluasi protocol).
2. Pacientii cu acromegalie in evolutie, care desi au fost operati si supusi radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

NOTA: Radioterapia nu este obligatorie la pacientii tineri de varsta fertila, operati, fara insuficienta gonadotropa post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Acesti pacienti pot beneficia de tratament cu Pegvisomant pe o perioada variabila, dar fara a depasi 10 ani de la terminarea radioterapiei. **Evaluarea obligatorie** pentru tratamentul cu pegvisomant este aceiasi cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile incadrării in indicatia 1 sau 2 mentionata mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

## VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi, (sau scaderea dozei) pentru a aduce si menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta si sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

In cazul in care doza maxima de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reuseste sa normalizeze nivelul IGF1 se indica asocierea cu Cabergolina in doza de 2-4



mg/sapt.

## **IX. Criteriile de eficacitate terapeutica a pegvisomant**

Pacienții vor fi îndrumați către o clinica universitara, unde se vor efectua :

A. La interval de 4-5 saptamani, in primele 6 luni:

a) Determinari de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5- 10 mg/zi in paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinari ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni :

a) Imagistica – rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral in primul an de tratament, apoi anual;

. b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficienta

. c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală

pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, in plus fata de investigatiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru pentru depistarea insuficientei hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron / estradiol la pacientii iradiati.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, optional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. Dupa 5 ani de tratament fara intrerupere, in cazul pacientilor cu control terapeutic optim, medicatia cu pegvisomant va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active

Nota: In cazul pacientilor tratati cu Pegvisomant in monoterapie la care IGF-1 nu

s-a normalizat dupa 6 luni de tratament cu Pegvisomant in doza maxima, se poate opta pentru asocierea terapeutica analog de somatostatina si blocant de receptor de GH.

#### **X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant**

1. Cresterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel initial+/- aparitia complicatiilor oftalmologice/neurologice
2. Cresterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maxima a normalului
3. Lipsa de complianta a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.

**XI. PRESCRIPTORI :** Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală

## ANEXA 7

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63, cod (H006C), PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

**Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010)** (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010*), recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3-20%)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 >20%)
4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC
5. Leziuni hiperplazice și preneoplazice – leziuni "tumor-like"

**Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS** (Rindi G, et al. *Virchows Arch. 2006;449:395-401*):

	Grading propus pentru TNE	
Grad	Numar mitotic (10 HPF <sup>*</sup> )	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

\* HPF-high power field=2mm2, cel puțin 40 campuri evaluate in zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia tintita pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarteriala, distructia prin radiofrecventa, rezectia chirurgicala), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid,

studiul PROMID), in cazul TNE G1si G2, de ansa mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; exista insa si cazuri rezistente la tratament.

## I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

### 1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandator

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: *cromogranina A* si *sinaptofizina*. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi in TNE-GEP, dar fara a fi specifici acestei entitati tumorale. Obligatoriu pentru incadrarea diagnostica si stabilirea grading-ului tumoral este *indexul de proliferare Ki-67*.

In cazuri selectionate coloratii specifice pentru hormoni: serotonina, gastrina, insulina, glucagon, VIP, precum si imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

### 2. Imagistica

Metodele imagistice traditionale pot evidentia o tumora primara sau metastatica, fara a putea preciza insa natura neuroendocrina: radiografia toracică, ecografia abdominala, endoscopia digestivă, superioara sau inferioara, scintigrafia osoasă cu tehnetiū (daca exista simptomatologie specifica).

Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen si pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasa.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - *Octreoscan* , tomografia cu emisie de pozitroni (*PET*) cu trasori selectivi cum ar fi  $^{11}\text{C}$ -5HTP sau  $^{68}\text{Ga}$ limum. PET-CT cu  $^{18}\text{F}$ FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplazice.

### 3. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici relevanti: *cromogranina A*, care reprezinta un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normala, dar enolaza specific neuronală poate fi utila ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subtire) se recomanda masurarea 5-HIAA, serotoninei si a cromograninei A.

Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/ metanefrine.

### 4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)
3. Asimptomatic

### **Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileste pe baza:**

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE și indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.
2. Confirmare imagistica a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.
3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonina și acid 5 hidroxi-indol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selectate.  
*Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompa protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiența renală, HTA arterială, insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrita reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame, etc).*
4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

### **Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)
3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.  
Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatina cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare

- sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).
4. Chimioterapia sistemică
  5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.
  6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu<sup>90</sup>-DOTATOC și Lutețiu<sup>177</sup>-DOTA-octreotat
  7. Tratament medical imunologic cu Interferon

## **Protocol de tratament**

### **I. Principii**

1. Rezeția chirurgicală radicală sau citoreductionala a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1,G2 metastazate.  
Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatina devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansa mijlocie care au progresat.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

### **II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:**

Diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrina G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).

Tumora neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH-like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat

si imunohistochimie specifica), vor necesita si o corectie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serica crescuta) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrati in masa tumorală.

### III. Criterii de urmarire terapeutica

- a) simptomatologie clinica de sindrom carcinoid
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA
- c) evaluarea volumului tumoral

Prima evaluare se efectueaza dupa 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice marire a dozei de tratament (in limitele permise de protocol) necesita reevaluare la 3 luni.

Rezultatele evaluarii:

- a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- b) scaderea concentratiilor plasmatiche ale markerilor hormonal
- c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic

**justifica mentinerea aceleiasi doze. In caz contrar se recomanda cresterea dozei, in limitele prevazute de protocol.**

### IV. Posologie

- **Octreotid (forme cu eliberare prelungita-LAR)** 20 sau 30 mg i.m.la fiecare 4 saptamani(28 de zile), cu posibilitatea cresterii dozei pana la maxim 60 mg/luna.
- Doza inițială este 20 mg, im. la fiecare 4 saptamani.
- Pentru efectul anti-proliferativ doza initiala recomandata este de 30 mg la fiecare 4 sapt.
- **Lanreotid**
- **Lanreotid PR - 30 mg** i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m.-la 7 zile  
Doza initiala este de 30 mg Lanreotid PR, im la fiecare 14 zile. In conditiile unui raspuns nesatisfacator la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile
- **Lanreotid Autogel 120 mg** —soluție injectabilă subcutan profund in regiunea gluteala, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotida, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotida administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de

analogi de somatostatina cu actiune scurta (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranța.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg im la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, im. odata pe luna. Doza maxima de Octreotid LAR este de 60mg/luna, iar de Lanreotid autogel 120mg/luna.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

Se face intr-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de catre acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul National de Endocrinologie, abilitat de catre Ministerul Sanatatii, din momentul in care acesta va deveni functional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatina la doza recomandata de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul si doza recomandata anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- daca preparatul si doza recomandata de medicul curant nu este eficienta la 3 luni, se poate recomanda cresterea dozei, dar nu peste doza maxima recomandata in protocol, cu reevaluare dupa alte 3 luni

## **VI. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea terapiei cu analog de somatostatina avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 3 luni de tratament, cu doza initiala (vezi Posologia si Monitorizare)

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările se vor face la 6 luni (rezultatele vor fi trimise *imediat după evaluare* comisiei CNAS care va reaviza continuarea tratamentului cu analogi de somatostatina).

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creșterii dozei el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice si va solicita evaluarea dupa 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor *reacții adverse majore* la tratamentul cu analogi de somatostatina sau *lipsa de complianță* a



*pacientului la terapie/monitorizare* va transmite in 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

**VII. Criterii de întrerupere a terapiei**

progresia bolii, evidentiata imagistic, dar in absenta simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid  
aparitia reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor  
lipsa de complianță la tratament și monitorizare  
decesul pacientului

**VIII. PRESCRIPTORI:** medici endocrinologi si/sau oncologi si/sau gastroenterologi.

## ANEXA 8

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 84, cod (L008C), DCI

#### IMATINIBUM

#### 1. PRESCRIEREA SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI IN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

##### I. INDICATII

- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară (mieloida) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie. – TERAPIE DE PRIMA LINIE
- Pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică.
- Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie. - TERAPIE DE PRIMA LINIE
- Pacienți adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie
- Pacienți adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinărilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R).
- Pacienți adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-R $\alpha$ .

##### II. DOZE

1. LMC faza cronica - **Imatinib 400 mg/zi**
2. LMC faza accelerata si criza blastica – **Imatinib 600 mg/zi**
3. Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - **Imatinib 600 mg/zi**
4. Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) - **Imatinib 400 mg/zi**
5. sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-R $\alpha$ . - **Imatinib 100 mg/zi** ;  
O creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

##### III MODALITATI DE PRESCRIERE

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;
- Aceste recomandări sunt valabile pentru toate indicațiile DCI Imatinibum, mai jos fiind individualizate în funcție de patologie.

### **Modalități de prescriere în funcție de patologie**

#### **LGC/LMC**

- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul generic pentru celelalte cazuri, corespunzător indicațiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

#### **LLA**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

#### **Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinațiilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R)**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această

indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;

In cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacientii nou diagnosticati, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul initial;

**Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Rα**

- Pentru pacientii nou diagnosticati tratamentul se initiaza cu oricare dintre medicamentele corespunzatoare DCI Imatinibum care au aceasta indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;
- In cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacientii nou diagnosticati, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul initial;

**Urmărire tratament – conduita terapeutică în funcție de răspuns**

Definirea răspunsului la terapia de prima linie cu inhibitori de tirozin-kinaza în LMC faza cronică (conform recomandărilor ELN 2009, ghidului ESMO 2012)

	Răspuns optim Se continuă tratamentul	Atenționare – monitorizare atentă , unii pacienți pot beneficia de schimbarea terapiei – terapie de linia a II-a	Eșec terapeutic – modificarea terapiei – terapie de linia a II-a
3 luni	Ph+ ≤95%, sau BCR-ABL <10%		Ph+ >95%, or BCR-ABL >10%
6 luni	Ph+ ≤35%, or BCR-ABL <10%	Ph+ 35%–65%	Ph+ >65%, or BCR-ABL >10%
12 luni	Ph+ 0, or BCR-ABL ≤1%		Ph+ ≥1%, or BCR-ABL >1%
Orice moment		Pierderea remisiunii moleculare majore	Pierderea răspunsului hematologic complet, pierderea remisiunii citogenetice complete, mutații

**IV Prescriptori :** inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## 2. PRESCRIEREA SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI IN TUMORILE SOLIDE

### I. Indicatii

1. Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.
2. Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
3. Tratamentul pacienților adulți cu protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

### II. Criterii de includere

- Boala extinsa (avansata loco-regional sau metastatica)
- Boala localizata (operabila)
- Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile si/sau metastatice kit (CD117+) pozitive
- Tumori stromale gastro-intestinale operabile radical cu risc crescut de recidiva/metastazare
  - Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extragastrica, marginile chirurgicale microscopic pozitive sau ruptura tumorală spontana sau in cursul interventiei
- Varsta peste 18 ani
- Indice de performanta ECOG 0-2
- Probe biologice care sa permita administrarea tratamentului in conditii de siguranta:
  - Hb >9g/dl, Le > 3000/mm<sup>3</sup>, N > 1500/mm<sup>3</sup>, Tr > 100000/mm<sup>3</sup>
  - Probe hepatice: bilirubina totala <1,5 ori limita superioara a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) si fosfataza alcalina <3ori LSN pentru pacientii fara metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT si ALT/SGPT) si fosfataza alcalina <5 ori LSN daca exista metastaze hepatice
  - Probe renale: clearance al creatininei >45ml/min (sau echivalent de creatinina serica)

### III. Criterii de excludere :

- Reactii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibila continuarea acestuia
- Boala progresiva
- Necompliance pacientului

#### **IV. Modalitatea de administrare:**

- Doza zilnică recomandată: 400 mg. În cazuri refractare, doza de Imatinib va fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib
- Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg)
- În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și/sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii
- Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.

#### **V. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

- Evaluarea eficacității va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorale evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

#### **VI. Reluare tratament (condiții): N/A**

#### **VII. Modalități de prescriere:**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor (telefonic, prin fax sau e-mail)

## **MONITORIZAREA EFICACITATII, TOLERABILITATII SI EFECTELOR ADVERSE IN CAZUL SWITCH-ULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI IMATINIBUM**

Datorita faptului ca DCI Imatinibum este un medicament la care este preferabil sa nu se asume riscuri in materie de eficacitate si siguranta datorita unor caracteristici legate de indicele terapeutic si ca la nivel international s-au raportat cazuri in care raspunsul terapeutic nu a fost mentinut dupa switch-ul terapeutic, Agentia Nationala a Medicamentului si Casa Nationala de Asigurari de Sanatate dispun monitorizarea urmatoarelor aspecte :

- Mentinerea raspunsului terapeutic in cazul tuturor indicatiilor DCI Imatinibum (raspunsul terapeutic, precum si modalitatile de monitorizare sunt definite pentru fiecare entitate clinica in cadrul prezentului protocol)
- Aparitia efectelor adverse

Rezultatele acestei monitorizari sunt transmise la fiecare 3 luni Ministerului Sanatatii, care le publica pe site-ul sau . Ministerul Sanatatii realizeaza o analiza semestriala a rezultatelor transmise si o publica pe site-ul sau.

Daca se constata aparitia efectelor adverse sau lipsa de eficacitate la mai mult de 30% dintre pacientii tratati cu forma generica a DCI Imatinibum (constatare obiectivata in urma analizei rezultatelor monitorizarii publicate pe site-ul Ministerului Sanatatii), prevederile prezentului protocol se modifica in termen de 30 de zile de la constatare.

## **ANEXA 9**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 85, cod (L012C), DCI:**

**BORTEZOMIBUM**

### **11.PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați



## **ANEXA 10**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (L031C), DCI:**

**ERLOTINIBUM**

**Cancer de pancreas**

### **VIII .PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

**Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule cu alte tipuri de celule decât cele mici**

### **IX .PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 11**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98, cod (L032C), DCI:**

**FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM**

### **PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 12**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 101, cod (L035C), DCI:  
DASATINIBUM**

### **PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 13**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 103, cod (L038C), DCI:  
SORAFENIBUM**

### **Cancer hepatocelular**

#### **PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală.  
Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii  
medicale de către medicii de familie desemnați

### **Carcinom renal**

#### **PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală.  
Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii  
medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 14**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 107, cod (L042C), DCI:**

### **SUNITINIBUM**

#### **PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați .

## **ANEXA 15**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 111, cod (L046C), DCI:**

**TEMOZOLOMIDUM**

### **VII. PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați .

## **ANEXA 16**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 113, cod (L048C), DCI:**

**FLUDARABINUM**

### **VIII. PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală.

## **ANEXA 17**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 116, cod (LB01B),**

### **PROTOCOL DE PRESCRIERE IN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ SI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB**

#### **1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI**

##### **1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV**

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
  - ALT  $\geq 2 \times N$
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv și antiHBe negativ;
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN - VHB  $\geq 2.000$  UI/ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
  - pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii
  - la pacienții cu ALT  $< 2 \times N$  și vârstă  $> 40$  ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;
- Indicații terapeutice în funcție de vârstă:
  - la pacienții  $\leq 50$  de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat.



- Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei.

- la pacienții > 50 de ani dar ≤ 65 ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.

- la pacienții > 65 de ani de preferat tratamentul cu lamivudină

### **Schema de tratament**

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină**

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN - VHB.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si la 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila:

- ALT;
- Seroconversia în sistemul HBs;
- Seroconversia în sistemul HBe;
- ADN - VHB.

- Tratamentul va dura pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni dupa seroconversie.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.

## **1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV**

### **Criterii de includere în tratament:**

- biochimic:

- ALT  $\geq 2 \times N$

- virusologic:

- AgHBs pozitiv;
- AgHBe negativ și antiHBe pozitiv;
- IgG antiHVD negativ;
- ADN - VHB  $\geq 2.000$  UI/ml.

- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax

- pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii

- la pacienții cu ALT < 2 x N și vârstă > 40 ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;

- Indicații terapeutice în funcție de vârstă:

- la pacienții <= 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat

- Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei

- la pacienții > 50 de ani dar <= 65 ani se recomandă tratament cu analogi nucleozidici/tidici.

- la pacienții > 65 de ani de preferat tratament cu lamivudină

### **Schema de tratament**

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină**

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
  - ALT
  - ADN - VHB..
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si la 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila:
  - ALT;
  - Seroconversia în sistemul HBs;
  - ADN - VHB.
- Tratamentul va dura pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si AND-VHB nedetectabil si inca 6 luni dupa seroconversie.
  - Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
  - Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.

### **1.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ**

Criterii de includere în tratament:

- ADN - VHB  $\geq 2.000$  UI/ml, se recomandă tratament
- ADN - VHB  $< 2.000$  UI/ml, se recomandă monitorizarea pacientului sau tratament
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-VHD negativ;

#### **Schema de tratament**

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

#### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină**

Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN - VHB.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si la 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila:

- ALT;

- Seroconversia în sistemul HBs;

- Seroconversia în sistemul HBe;

- ADN - VHB.

Tratamentul va dura pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni dupa seroconversie.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune:

a) efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic

b) determinarea Ac VHD și VHB. Apariția Ac VHD impune efectuarea încărcăturii virale pentru VHD. Dacă ARN-VHD este pozitiv, se ia în considerare terapia cu peginterferon în asocieră. Dacă ARN VHD este nedetectabil se reevaluează schema terapeutică

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

#### 1.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN - VHB pozitiv indiferent de valoare
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-VHD negativ.

##### **Schema de tratament**

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

La pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic se va prefera un produs cu barieră genetică înaltă (Entecavir, Adefovir)

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină**

Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN - VHB.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni, pana la obtinerea nedetectabilității viremiei și la 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă:

- ALT;

- Seroconversia în sistemul HBs;

- Seroconversia în sistemul HBe;

- ADN - VHB.

Tratamentul va dura până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni după seroconversie.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență sau lipsa de aderență și implicit lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

**Anexa 18 Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (M003M),  
DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM  
IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM  
ZOLENDRONICUM; COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM +  
COLECALCIFEROLUM)**

Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică cu impact atât medical și social la nivel individual, cât și economic, la nivel național.

Osteoporoza este o afecțiune endocrină sistemică scheletică, cu caracter endemic caracterizată prin modificări osoase cantitative și calitative: scăderea masei osoase, deteriorarea microarhitectonicii osoase, consecutiv cu creșterea gradului de fragilitate osoasă și risc crescut de fractură.

Osteoporoza este o afecțiune silențioasă până la apariția complicațiilor, și anume a fracturilor de fragilitate ce apar în urma acțiunii unor forțe mecanice care în mod obișnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebraț, corpi vertebrale și de sold. Complicațiile cele mai grave aparțin fracturilor de sold, datorită morbidității și mortalității crescute, precum și a costurilor ridicate pentru serviciile de sănătate.

Osteoporoza poate fi prevenită și tratată înainte de apariția primei fracturi.

O fractură vertebrală crește de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale și de 2-3 ori riscul fracturii de sold sau altor fracturi nonvertebrale.

Chiar în condițiile producerii primei fracturi, există terapii eficiente care reduc riscul crescut al următoarelor fracturi.

**I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum**

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la:

1. **Pacienții** cu osteoporoza severă (risc crescut de fractură): femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

➤ scor  $T \leq -2,5$  și una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. **Pacienții** (femei în postmenopauză, bărbați > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severă (risc crescut de fractură) la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat, sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse;



3. **Pacienti** (femei in postmenopauza, barbati > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severa (risc crescut de fractura) in conditiile lipsei de raspuns la tratament antiresorbtiv:

- aparitia unei fracturi de fragilitate in perioada tratamentului sau
  - pierderea de masa osoasa masurata prin DXA\* > 8% repetata la ≥ 1 an.
- (\* examenul DXA trebuie efectuat la acelasi aparat)

4. **Pacientii** (femei, barbati) cu osteoporoza asociata tratamentului sistemic cu glucocorticoizi: Prednison ≥ 5 mg (sau alti glucocorticoizi in doze echivalente) pentru o perioada ≥ 3 luni, si care au:

- Scorul T ≤ -2,5 sau
- Scor T intre -1 si -2,5 plus una din urmatoarele:
  - o fractura de fragilitate sau
  - minim 3 alti factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

5. **Pacienti** (femei in postmenopauza, barbati > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severa (risc crescut de fractura) care au primit terapie antiresorbtiva minim 5 ani si care au:

- Scor T ≤ -3 sau
- Scor T intre -2,5 si -2,9 si asociaza alti 3 factori de risc din tabel.

Factorii de risc inclusi in calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
<b>Varsta</b>	> 65 ani la femei > 70 ani la barbati
<b>IMC</b>	sub 18,5
<b>Fractura de fragilitate (fracturi clinice si/sau fracturi asimptomatice)</b>	Fractura spontana sau la traumatisme minime aparuta in perioada de adult, dupa 50 ani

<b>Istoric familial de fractura de sold</b>	Fractura de sold la unul dintre parinti
<b>Fumatul activ</b>	Pacient fumator in prezent
<b>Artrita reumatoida</b>	Diagnostic confirmat
<b>Osteoporoza secundara</b>	Pacientul prezinta o afectiune asociata cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfecta, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce (<45 ani), malnutritie cronica, malabsorbtie, boala hepatica cronica.
<b>Consumul de alcool Peste 3 unitati/zi</b>	Daca pacientul consuma > 3 unitati de alcool zilnic. O unitate de alcool are variatii minime in diferite tari, de la 8-10g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285ml), o singura masura de tarie (30 ml), un pahar mediu de vin (120ml), sau o masura de aperitiv (60ml).
<b>Corticoterapie orala cu <math>\geq 5</math> mg/zi Prednison pentru <math>\geq 3</math> luni</b>	

## **II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum**

1. Pacienti tratati cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizeaza o singura data in viata.
2. Lipsa de raspuns la tratamentul cu Teriparatidum definita prin:
  - aparitia unei fracturi de fragilitate dupa minim 12 luni de la initierea tratamentului;
  - scaderea scorului T fata de valoarea initiala (la acelasi aparat, in acelasi loc) masurat la minim 12 luni de la initierea terapiei.

3. Pacienti non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei)
4. Pacienti cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
  - copii și adolescenți (cu vârstă sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
  - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
  - sarcina și alăptarea;
  - hipercalcemie preexistentă;
  - hiperparatiroidismul;
  - insuficiența renală severă;
  - boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
  - creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
  - radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
  - pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

**III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzătoare DCI Teriparatidum**

Inițierea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din centrele: a) Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon" București; b) Spitalul Clinic de Urgență Elias București; c) Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; d) Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași; e) Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara; f) Spitalul Clinic Județean Mureș; g) Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu; h) Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov; i) Spitalul Județean de Urgență Pitești; j) Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; k) Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad; l) Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța; m) Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea; n) Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț; o) Spitalul Județean de Urgență Râmnicu Vâlcea; p) Spitalul Județean de Urgență "Sfântul Ioan cel Nou" Suceava; q) Spitalul Județean de Urgență Sfântu Gheorghe; r) Spitalul Județean de Urgență Târgoviște; s) Spitalul Județean de Urgență Târgu Jiu; t) Spitalul Județean de Urgență Zalău; u) Spitalul Județean de Urgență Brăila; v) Spitalul Județean de

Urgență "Sf. Apostol Andrei" Galați; w) Spitalul Județean de Urgență Baia Mare; x) Spitalul Județean de Urgență "Mavromati" Botoșani; y) Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud; z) Spitalul Județean de Urgență Bacău; aa) Spitalul Municipal Câmpulung Muscel; ab) Spitalul de Cardiologie Covasna; ac) Spitalul Județean de Urgență Deva; ad) Spitalul Județean de Urgență Ploiești; ae) Spitalul Județean de Urgență Miercurea Ciuc; af) Spitalul Județean de urgență Tulcea cu experiență în administrarea, monitorizarea și raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum; continuarea tratamentului se poate face și de către medicii cu specialitatea endocrinologie din teritoriu, în baza scrisorii medicale.

#### **IV. Alte recomandari:**

- Pentru initierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței, etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cadere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu mictiuni imperioase, covorase și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe calea de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

#### **V. MONITORIZARE**

##### **a) Documente/investigatii obligatorii la INITIEREA tratamentului:**

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog din centrele universitare;
2. DXA coloana și/sau DXA sold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și soldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

5. Tratament anterior pentru osteoporoza daca este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoza severa si excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie functie de metoda laborator):
  - fosfataza alcalina;
  - calcemie;
  - PTH;
  - 25OH vitamina D (trebuie sa fie  $\geq 30$  ng/ml);
  - cortizol plasmatic;
  - TSH, fT4;
  - osteocalcina si cross-laps.

**b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:**

1. Raport complet efectuat in centrele în care s-a inițiat tratamentul, care sa contina examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vietii;
2. Evaluare morfometrica (prin aceeasi metoda ca si prima data);
3. DXA coloana si/sau DXA sold sau antebrat (33% radius);
4. Evaluare biochimica:
  - fosfataza alcalina;
  - calcemie;
  - PTH;
  - 25OH vitamina D (trebuie sa fie  $\geq 30$  ng/ml);
  - osteocalcina, cross-laps.

**NOTA 1:**

**- Medicul care continuă prescrierea va face evaluare periodica clinica si biochimica la 3, 6, 9 luni in functie de caz, cu supravegherea tolerantei**

**terapiei si asigurarea compliantei**, pacientul trebuind sa prezinte pen-urile folosite, dovada a compliantei la tratament

**- Medicul curant are obligatia de a intrerupe tratamentul la pacienti daca:**

- **identifica criterii de excludere;**
- **au dezvoltat reactie adversa, eveniment ce impiedica eventuala continuare a tratamentului;**
- **in caz de necomplianta a tratamentului**

## ANEXA 19

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (N001F), DCI: MEMANTINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer ( sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, si nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologica si clinica ) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) In cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleasi ca pentru dementa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, in cazul dementei de intensitate moderata sau severa din boala Parkinson si boala difuza cu corpi Lewy, memantina este indicata ca terapie de linia a 2-a doar daca tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optima / nu poate fi tolerat/ sau exista un alt argument medical justificat. Memantimum se poate utiliza singura sau in asociere cu un inhibitor de colinesteraza, ca si in cazul bolii Alzheimer

#### **II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)**

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer in stadiul de dementa, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuza cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:- scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

#### **III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)** **Medicație specifică substratului lezional** Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza – forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

##### **Criterii de excludere**

lipsa efectului terapeutic la preparat

intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

noncompliance terapeutică

comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

#### **V. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere a terapiei și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

#### **VI. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și



de catre medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## **ANEXA 20**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 123, cod (N003F), DCI:**

### **OLANZAPINUM**

#### **A. Fome farmaceutice orale și parenterale cu eliberare imediată**

##### **I. Indicații:**

Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară la pacienții cu vârstă peste 18 ani

##### **II. Alte indicații:**

Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendințe suicidare

##### **III. Doze:**

5-20 mg/zi

##### **IV. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

##### **V. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic

##### **VI. Evaluare:**

1-2 luni

##### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

#### **B. Fome farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită**

##### **I. Indicații:**

Schizofrenie, pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu vârstă peste 18 ani stabiliți cu olanzapină orală

##### **II. Doze:**

210-300 mg/la 2 săptămâni sau 405 mg/la 4 săptămâni

##### **III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

##### **IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie.

##### **V. Evaluare:**

2-3 luni

##### **VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 21

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (N004F), DCI: RISPERIDONUM

#### A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată:

##### I. Indicații:

a. Psihiatrie adultă: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal

b. Psihiatrie pediatrică:

- Tulburări de comportament: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani. Pentru subiecții cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg o dată pe zi. Ca în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizării RISPERIDONUM trebuie evaluată și justificată regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu există experiență privind utilizarea la copii cu vârsta sub 5 ani cu această tulburare.
- RISPERIDONUM este indicat în tratamentul simptomatic pe termen scurt (până la 6 săptămâni) al agresiunii persistente în tulburările de comportament la copii începând de la vârsta de 5 ani și adolescenți cu funcții intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, în care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesită tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie să fie o parte integrantă a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzând intervenții psihosociale și educaționale.
- Nu se recomandă utilizarea risperidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolară, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

##### Alte indicații:

A) Demențe Alzheimer – simptomatologie psihotic-agresivă, tratament de scurtă durată (până la 6 săptămâni)

##### II. Doze:

Pentru indicația de bază 1-6 mg/zi

Pentru alte indicații 0,5 -1mg/zi

##### III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

##### IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, examen obiectiv, curbă ponderală

##### V. Evaluare:

1-2 luni

##### VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantila

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită:**

**I. Indicații:**

Schizofrenie – tratament de întreținere la pacienții cu vârsta peste 18 ani stabiliți cu antipsihotice administrate oral. La inițiere se va asocia antipsihotic oral timp de 3 săptămâni.

**II. Doze:**

25-50 mg/la două săptămâni

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, comorbidități, curbă ponderală, prolactină la 3-6 luni

**V. Evaluare:**

1-2 luni

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 22

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (N005F), DCI: QUETIAPINUM

#### Formă farmaceutică:

##### A. Fome farmaceutice orale cu eliberare imediată

###### I. Indicații:

Psihiatrie - Schizofrenie, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv prevenția recurenței) la pacienții cu vârsta peste 18 ani, tulburari psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IIB, dacă se impune întreruperea tratamentului de linia 1 cu Clozapinum)

###### II. Doze:

200-800 mg/zi Se recomandă creșterea treptată de la 50 mg.

###### Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS – pentru tulburari psihotice din boala Parkinson

###### III. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

###### IV. Evaluare:

1-2 luni.

###### V. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie, medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson)

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie și respectiv medic în specialitatea neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

##### B. Fome farmaceutice orale cu eliberare prelungită

###### I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv, prevenția recurenței), tulburare depresivă majoră recurentă la pacienții cu vârsta peste 18 ani

###### II. Doze:

200-800 mg/zi-(dozele se pot crește rapid în 2-3 zile).

###### III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

###### IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

###### V. Evaluare:

1-2 luni.

## **VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru

## ANEXA 23

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (N006F), DCI: AMISULPRIDUM

#### Forme farmaceutice: orale

- I. **Indicații:**  
Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. **Alte indicații:**  
Episod depresiv cu simptome psihotice
- III. **Doze:**  
100-800 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- V. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, comorbidități
- VI. **Evaluare:**  
1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

## ANEXA 24

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (N007F), DCI: ARIPRAZOLUM

**Forme farmaceutice:** orale și parenterale

- I. **Indicații:**  
Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară – episod maniacal și prevenția recurenței  
Psihiatrie pediatrică  
Schizofrenia la adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste  
Episoadele maniacale din tulburarea bipolară I la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste
- II. **Doze:** 10-30 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/ medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/ medic în specialitatea psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate



## ANEXA 25

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 129, cod (N009F), DCI: ESCITALOPRAMUM

**Forme farmaceutice:** orale

- I. **Indicații:**  
Tulburare depresivă majoră, tulburare depresivă organică la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. **Alte indicații:**  
Tulburări anxioase, tulburări fobice, tulburare obsesiv-compulsivă la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- III. **Doze:** 5-20 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- V. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, comorbidități
- VI. **Evaluare:** 1- 2 luni
- VII. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 26

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 130, cod (N010F), DCI:

### TRAZODONUM

- Forme farmaceutice:** orale cu eliberare prelungită
- I. **Indicații:**  
Tratamentul depresiei însoțită sau nu de anxietate.  
Tratamentul simptomelor noncognitive din demențe.
  - II. **Doze:** 50-300 mg/zi
  - III. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
  - IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, tensiune arterială
  - V. **Evaluare:** 1-2 luni
  - VI. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 27

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM

#### Forme farmaceutice: orale

- I. **Indicații:**  
Tulburări depresiv-anxioase, manifestări psihosomatice la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. **Alte indicații:**  
Demențe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)
- III. **Doze:** 12,5-37,5 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- V. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**
- VIII. Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicația de episoade depresiv minor cu tulburare anxioasă).  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 28

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (N012F), DCI: LAMOTRIGINUM

#### Forme farmaceutice: orale

##### I. Indicații:

1. Epilepsia copilului, adolescentului și adultului

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste*

Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.

- Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenție în sindromul Lennox-Gastaut.

*Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani*

- Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

- Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.

2. Tulburare bipolară – prevenirea recurențelor la pacienții cu vârsta peste 18 ani

II. **Doze:** 50-200 mg/zi

##### III. Criterii de includere:

Ghidul de practică medicală pentru specialitatea neurologie

Diagnostic ICD 10

##### IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate

V. **Evaluare:** 1-2 luni

##### VI. Prescriptori:

1. Pentru epilepsie: medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrică/neuropsihiatrie pediatrică inițiază, monitorizează și continuă tratamentul în funcție de evoluția pacientului.

2. Pentru tulburarea bipolară:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 29

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 133, cod (N013F), DCI: VENLAFAXINUM

- Forme farmaceutice:** orale cu eliberare imediată și eliberare prelungită
- I. Indicații:**  
Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani  
**Alte indicații:**  
Tulburări anxioase la pacienții cu vârsta peste 18 ani  
**Doze:** 75-300 mg/zi
- II. Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- III. Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială
- IV. Evaluare:** 1-2 luni
- V. Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 30

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (N014F), DCI DULOXETINUM

**Forme farmaceutice:** orale

#### A. psihiatrie adulți

- I. **Indicații:**  
Tulburare depresivă majoră la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. **Alte indicații:**  
Tulburarea de anxietate generalizată la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- III. **Doze:** 30-120 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- V. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

#### B. durerea neuropata

- I. **Indicații:**  
Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetica (indicatie de linia 1 in Ghidul de Diagnostic si Tratament in Bolile Neurologice al EFNS)
- II. **Doze:** 30-120 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**  
Conform protocolului de tratament in durerea neuropata (cod protocol N025G)
- IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**  
Inițierea se face de către medicii în specialitatea neurologie si/sau diabet zaharat nutriție și boli metabolice si/sau cu competența/atestat in diabet ; continuarea se poate face de către medicii de familie, în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **ANEXA 31**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 135, cod (N015F), DCI: FLUPENTIXOLUM**

**Forme farmaceutice:** parenterale

- I. Indicații:**  
Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani
  
- II. Doze:** 20 mg la 10-14 zile
- III. Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- IV. Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
- V. Evaluare:** 1-2 luni
- VI. Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

## ANEXA 32

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM

#### Forme farmaceutice: orale

##### I. Indicații:

- a. Psihiatrie adulți - Schizofrenie, tulburare schizoafectivă  
Tulburări psihotice în boala Parkinson (indicație de tip IA)
- b. Psihiatrie pediatrică: Clozapina nu se recomandă pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de vârstă până când nu sunt disponibile noi date.

##### II. Doze: 200-600 mg/zi

##### III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

Ghidul de diagnostic și tratament al Societății de Neurologie din România și Ghidul EFNS – pentru tulburări psihotice din boala Parkinson.

##### IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic

Tratamentul se va întrerupe dacă se observă tendința de scădere a numărului de leucocite (în particular de granulocite). În cazul bolii Parkinson cu tulburări psihotice, dacă se impune întreruperea tratamentului cu clozapinum, pentru aceeași indicație acesta va fi înlocuit cu Quetiapinum (indicație de tip IIB).

În tratamentul de lungă durată, pe lângă monitorizarea profilului metabolic și curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar în cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie și/ sau de neurologie – pentru evaluarea și eventual tratamentul riscului cardiovascular și cerebrovascular.

##### V. Evaluare: 1-2 luni

##### VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă, medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă și respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice din boala Parkinson).



## **ANEXA 33**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 137, cod (N017F), DCI: SERTINDOL**

**Forme farmaceutice:** orale

- I. Indicații:**  
Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. Doze:** 4-20 mg/zi
- III. Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- IV. Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare
- V. Evaluare:** 1-2 luni
- VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

## **ANEXA 34**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 138, cod (N018F), DCI: ZIPRASIDONUM**

**Forme farmaceutice:** orale și parenterale

- I. Indicații:**  
Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. Doze:** 40-160 mg/zi
- III. Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- IV. Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, EKG
- V. Evaluare:** 1-2 luni
- VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie .

## ANEXA 35

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 139, cod (N019F), DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

#### A. Forme farmaceutice: orale și parenterale cu eliberare imediată

- I. **Indicații:**  
Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani
- II. **Doze:**
  - **Forme orale:** 20-75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
  - **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulate pe o luna de tratament inițial al psihozelor acute.
- III. **Criterii de includere:**  
Diagnostic ICD 10
- IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
- V. **Evaluare:** Lunar
- VI. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

#### B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

- I. **Indicații:**  
Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze
- II. **Doze:** 200-400 mg la 2-4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.
- III. **Criterii de includere:** Diagnostic ICD 10
- IV. **Monitorizare:**  
Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
- V. **Evaluare:** Lunar
- VI. **Prescriptori:**  
Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.  
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

## ANEXA 36

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 140, cod (N020G), DCI: DONEPEZILUM

#### I. Stadializarea afecțiunii

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru dementa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul dementei de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

#### II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

#### III. Tratament: medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza inițială	Doza țintă
Donepezilum	2,5-5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doza unică)

Cresterea dozelor se face la fiecare 4-6 săptămâni.

#### IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

Toleranta

MMSE

Simptomatologie noncognitiva

Evaluarea stării somatice

## **V. Criterii de excludere**

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

## **VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/ asociere a preparatului.

## **VI. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## **ANEXA 37**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (N021G), DCI: RIVASTIGMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:**

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer (sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru dementa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul dementei de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia I (dovezi de tip IA).

#### **II. Criterii de includere (varstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de dementa formă ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, formă ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat / severe de demență. (terapie de linia I, dovezi de tip IA)

#### **III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)**

##### **a) forme farmaceutice cu administrare orală**

Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori /zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

Doza de întreținere eficace este 6-12 mg în 2 prize/zi.

#### **b) forme farmaceutice cu administrare percutana - plasturi transdermici**

Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puțin patru săptămâni se mărește doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După șase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantina.

Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantina și inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.

Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.

În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsa de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași clasă.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

#### **V. Criterii de excludere**

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică

- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia, individualizând tratamentul.

## **VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de complianță a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire / asociere a preparatului.

## **VI. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.



## **ANEXA 38**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 142, cod (N022G), DCI: GALANTAMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale dementei din boala Alzheimer ( sindromul demential este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, si nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologica si clinica ) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) In cazul dementelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleasi ca pentru dementa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, in cazul dementei de intensitate ușoara pana la moderata sau severa din boala Parkinson si boala difuza cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC fata de rivastigminum si donepezilum ( dovezi de tip IA ) care sunt de preferat pentru terapia de prima intentie.

#### **II. Criterii de includere (varstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer in stadiul de dementa forma ușoară până la moderat severă, demența mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuza cu corpi Lewy).
- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat / severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA )

#### **III. Tratament:** medicație specifică substratului lezional (v. mai sus ).

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16mg/zi

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

#### **IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează**

Starea clinică MMSE

Evaluarea stării somatice

## **V. Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medical prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

## **VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament, lipsa de compliance a pacienților la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire/asociere a preparatului.

## **VII. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## ANEXA 39

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 145, cod (N026F), DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINA

#### Indicații

##### I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

###### Faza de inițiere:

30-50ml/zi diluat în 50 -100ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

**Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4 / an ( o dată la 3 luni ).

##### II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

###### Faza de inițiere:

30-50ml/zi diluat în 50 -100ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

**Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4 / an ( o dată la 3 luni ).

##### III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTA) a. Tulburare neurocognitivă majoră

**Inițiere:**

10-30ml/zi i.m. sau diluat în 50 -100ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

Durata: 10-20 de zile.

**Întreținere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10-20 de zile

10-30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4 / an ( o dată la 3 luni ).

**Tulburare neurocognitivă minoră**

10ml/zi, i.m. sau i.v.

Durata: 10-20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4 / an ( o dată la 3 luni ).

**Prescriptori**

Medici din specialitatea neurologie / neurochirurgie / geriatrie/ recuperare medicală/psihiatrie/ inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## ANEXA 40

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155, cod (H006E), PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE

Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2.5% din populația infantilă 3-16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferința pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburări auxologice la tulburări metabolice) rezultate din *neaplicarea* măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.

#### SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea în termen scurt a unei creșteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil
- Asigurarea securității terapeutice

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

### I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la ***copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH, GH)***, deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. Deficitul statural trebuie să fie 2.5 DS sau mai mare
- b. Deficitul statural între - 2 și - 2,5 DS și viteza de creștere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creștere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.
- c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea deficitului statural cu 0.5 DS pe an
- d. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere
- e. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreției GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.

f. La pacienții de vârstă pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali înaintea testării GH în dinamică.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă:

- a. au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- b. statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS
- c. au VO normală sau întârziată față de vârstă cronologică
- d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă
- e. fără istoric de boli cronice, cu status nutritional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

**Sindromul Russell Silver** este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu.

#### **Această indicație se codifica 251**

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea **copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan** ( TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)
- b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

#### **Această indicație se codifica 865**

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **insuficiență renală**

**cronică** cu condiția să aibă:

- a. talie  $\leq$  - 2DS
- b. viteza de creștere mai mică de -2DS/an
- c. status nutrițional optim
- d. anomalii metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați
- e. terapie steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- a. Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim
- b. Corectarea anemiei
- c. Corectarea acidozei ( bicarbonat seric  $> 22$  mEq/l )
- d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH  $< 800$  pg/ml pentru IRC std 5 și PTH  $< 400$  pg/ml pentru IRC std 2-4 )
- e. Administrare de derivați de vit D

#### **Această indicație se codifica 251**

I. 1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la ***copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)*** este

indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

- a. Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale
- b. Au la 4 ani o statură  $\leq -2,5$  DS
- c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta
- d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

**Această indicație se codifica 261**

I. 1.5. Considerații tehnice

- a. Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)
- b. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.
- c. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus
- d. Valorile greutății și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat
- e.  $DS \text{ talie medie parentală} = [(DS \text{ talie mama} + DS \text{ talie tata})/2] \times 0.72$

**I. 2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH**

(\* evaluări nu mai vechi de 3 luni,

\*\* evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- a. criterii antropometrice \*
- b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă \*\*;
- c. dozare IGF I \*;
- d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1) \*\*.
- e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină \*
- f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene \*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice\*.
- g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale \*\* (la pacienții de la punctul 1.1).
- h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular \*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4-6 deviații

standard sub media vârstei).

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - în medie 25 -75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. „situații de oprire definitivă a tratamentului”) sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

IV.1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia cu GH ( București, Craiova, Constanța, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timisoara) numit *evaluator*.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. *auxologici*

b. *de laborator* (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadica, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);

c. *clinic* (efecte adverse).

Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament :

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0.5

- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0.3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS)

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice

- Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Conduita față de pacienții la care se declanșează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin

– se recomandă reevaluarea pacientului și ajustarea dozelor în funcție de rezultat



IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Varsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

**Prescriptori:**

medici endocrinologi și / sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficiența renală cronică ) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.

## ANEXA 41

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 156, cod (L001C), DCI: **ACIDUM CLODRONICUM**

#### I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

##### Administrare orală:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,
- Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne,

##### Administrare în perfuzie i.v.:

- Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

#### II. DOZE și MOD DE ADMINISTRARE:

##### Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic / zi în priza unică. Dacă este necesar doza se poate crește, ceea ce depășește 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficiență renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Ușoară	50-80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30-50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

**Pentru administrare in perfuzie i.v.:**

- 300 mg clodronat disodic/zi diluat in 500 ml sol perfuzabila (NaCl 0.9% sau solutie perfuzabila de glucoza 5%), perfuzie i.v. cel putin 2 ore cateva zile consecutive pana la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).
- la pacientii cu insuficienta renala, se recomanda ca dozajul sa fie redus dupa cum urmeaza:

Gradul insuficienței renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micșorarea dozei, cu (%)
Ușoară	50-80	25
Moderată	12-50	25-50
Severă	<12	50

**III. CONTRAINDICATII:**

- Hipersensibilitatea cunoscuta la bifosfonati
- Hipocalcemia
- Pacienti tratati cu bifosfonati la care s-a raportat osteonecroza

**IV. PRESCRIPTORI:** inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 42**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L002C), DCI:**

**ACIDUM IBANDRONICUM**

### **IV.PRESCRIPTORI**

inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **ANEXA 43**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 161, cod (N0020F), DCI ATOMOXETINUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Tulburări hiperkinetice și de deficit atentional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vîrstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, desinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendință de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecvenței a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.

#### **III. Criterii de includere**

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

#### **IV. Tratament**

**Indicație:** copii cu vîrstă peste 6 ani și adolescenți pînă la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

**Perioada de tratament** este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. Atomoxetinum – forme farmaceutice orale în doze de 0,8-1,2mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza de 0,5mg/kg/zi timp de 7 zile. Evaluarea terapiei se face după o săptămînă. Se crește doza pînă se ajunge la 0,8—1,2mg/kg/zi.

Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

La inițierea/continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de

compliance a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează

- Starea clinică inclusiv evaluare cardiovasculară
- Eficiența terapeutică
- Evoluția stării somatice

#### **VI. Criterii de excludere**

- Non-respondența la preparat ;
- Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse) ;
- Non-compliance terapeutică;

Înlocuirea preparatului se poate face cu metilfenidat. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medicul curant care dispensează pacientul în funcție de răspunsul la tratament, reacții adverse.

#### **VII. Reluarea tratamentului**

Medicamentul se reia după perioade de întrerupere a medicației (în situații de agravare a simptomatologiei, și de accentuare a dificultăților de adaptare socială).

#### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantilă

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## **ANEXA 44**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 162, cod (N0021F), DCI: METHYLFENIDATUM**

#### **I. Definitia afecțiunii**

Tulburările hiperkinetice și de deficit atențional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, dezinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendința de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecvenței a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.

#### **III. Criterii de includere**

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

#### **IV. Tratament**

**Indicație:** copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

**Perioada de tratament** este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei.

Metilfenidat - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5-2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

Metilfenidat - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

La inițierea/continuarea terapiei cu metilfenidatum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constata apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează:

Starea clinică;

Eficiență terapeutică;

Evoluția stării somatice.

#### **VI. Criterii de excludere:**

Non-respondență la preparat;

Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse);

Non-complianță terapeutică;

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medical curant care dispensează pacientul în funcție de răspunsul la tratament, reacții adverse.

#### **VII. Reluarea tratamentului**

Medicamentul se reia după perioade de pauza terapeutică, în situații de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultăților de adaptare socială.

#### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/ neuropsihiatrie infantilă.

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.



Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## **ANEXA 45**

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (N0026G), DCI: ROTIGOTINUM**

#### **Indicatii**

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip „on-off”).

#### **Doze și mod de administrare**

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

#### **Dozaj**

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui platur de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

La inițierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratament sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate solicitarea de întrerupere și/sau înlocuire a preparatului.

### **Prescriptori**

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

## **ANEXA 46**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L039C), DCI:**

### **LEUPRORELINUM**

#### **A. CANCER DE PROSTATĂ**

**Cancerul de prostată** reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul (i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici / a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină – au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/si M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidiva (T3-4 sau scor Gleason biptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidiva, în prezenta a cel puțin 2 factori de risc dintre : PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason biptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumora palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/ crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrală sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

## **B. CANCER MAMAR**

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

### **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL de TRATAMENT cu ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

#### **I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată**

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă / adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic  $>50 \text{ cm}^3$ , ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și /sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.

6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

### **I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată**

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare) ; Radiografie toracică

### **I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată**

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie / chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason >7) sau PSA > 20 ng/l

## **II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

## **SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENȚII CU CANCER DE PROSTATĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18- 36 luni.**

2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întreruperea a terapiei cu acetat de leuprolina (sau alti analogi de LHRH)**

3. Terapie neoadjuvantă 2-4 luni / concomitentă (+2luni) iradierii pentru:

3.a. pacienți cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10-20ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare / > 50% biopsii pozitive):

**acetat de leuprorelină,lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei/ brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acestora**

3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8-10 / stadiu T3 cu scor Gleason 7):

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2- 9 luni anterior radioterapiei+/- brahiterapiei și continuat timp de 18-36 luni după inițierea acestora**

3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason <7) și volum prostatic > 50 cm<sup>3</sup>, ca



terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

**acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2-6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8-10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:

**acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2-3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8-10 sau timp de dublare a PSA  $\leq 12$  luni):  
acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidiva biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6-12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat / intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca *monoterapie (precedat/ asociat cu 2- 4 săptămâni de antiandrogeni)* sau *terapie combinată* cu antiandrogeni > 1 luna (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

- A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2- 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

- B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni – recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

### **III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3- 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

### **IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ**

- A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip “flare up” testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4-10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

- V. **Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **B. ENDOMETRIOZA / LEIOMIOMATOZA UTERINA**

## **CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU**

### **PACIENTELE CU ENDOMETRIOZĂ / LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ**

**Endometrioza** afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15-25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, “standardul de aur” fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometrizei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană (“flare-up” estrogenic) urmată de fenomene de “downregulation” a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferației celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de “add-back” (progesteron sau combinații estro-progestative) pentru tratamentul durerii

pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei “add-back” constă în prevenirea efectelor secundare de tip “flare-up” estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3-6 luni anterior fertilizării *in vitro* crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

**Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină** survine la 20-50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3-4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENȚILOR ÎN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

### **1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

- A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei
- B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie
- C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării *in vitro*
- D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie / histerectomie)
- E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasonografie pelviană
- D. Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină
- F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și / sau histopatologic

**3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

- A. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) – în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită / endometrioză severă cu infertilitate secundară)
- B. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

**II. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ/LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

### ***Scheme terapeutice recomandate:***

#### **1. Endometrioză**

**Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

#### **2. Endometrioză severă, dificil controlată**

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

+

terapie “add-back” (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii / reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

#### **3. Endometrioză cu infertilitate secundară**

Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3-6 luni anterior fertilizării *in vitro*

#### **4. Leiomiomatoză uterină**

**Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat / intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

### **Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelina**

La initierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constata apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau

lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

### **III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor / sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).

Pentru cazurile la care se consideră oportună / necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

### **IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZĂ / LEIOMIOMATOZĂ UTERINĂ**

**A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:**

- 1)       hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2)       femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3)       paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

**B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.**

**V. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea obstetrică ginecologie



## ANEXA 47

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L040C), DCI: GOSERELINUM

#### A. ONCOLOGIE

##### A. Definitia afectiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg si Goserelin implant 10,8 mg )

##### B. Stadializarea afectiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III si IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce ( Stadiul I si II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care raspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostata (Goserelin implant 10,8 mg ):
  - Carcinomului de prostată metastazat;
  - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
  - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

##### C. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):

#### 1. Cancerul de san (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Varsta, sex:** femei in premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
  - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.

- cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

## **2. Cancerul de prostata:**

**- Goserelin implant, 3,6 mg:**

**Varsta, sex:** barbati

**Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

**Goserelin implant, 10,8 mg :**

- **Varsta, sex:** barbati
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
  - în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
  - în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
  - ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
  - ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

**D.Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**

**Doza:**

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

### **Perioada de tratament:**

#### **- Goserelin implant, 3,6 mg:**

In cancerul de san incipient: cel putin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut si/sau HER2 pozitiv

**- Goserelin implant 10,8 mg :** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului deprostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

#### **E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

### **Parametrii clinico-paraclinici:**

#### **Cancerul de san:**

- examen fizic,
- examene de laborator ale sangelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT – acolo unde este necesar, in functie de evolutia bolii)

#### **Cancerul de prostata :**

- monitorizarea PSA ;
- creatinina, hemoglobina si monitorizarea functiei hepatice;
- scintigrafie osoasa, ultrasunete si radiografie pulmonara.

### **Periodicitate:**

In cancerul de san avansat : evaluarea raspunsului dupa primele 3 luni de tratament, apoi ori de cate ori este necesar, in functie de evolutia bolii.

In cancerul de san incipient: examen fizic la fiecare 3-6 luni in primii 3 ani, la fiecare 6-12 luni pentru urmatorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală si contralaterală la fiecare 1-2 ani.

In cancerul de prostata fara metastaze la distanta (M0), urmarirea pacientilor se face la fiecare 6 luni.

In cancerul de prostata cu metastaze la distanta (M1) urmarirea pacientilor se face la fiecare 3-6 luni.

#### **F.Criterii de excludere din tratament:**

- **Reactii adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre urmatoarele:

#### ***Contraindicatii pentru goserelin implant 3,6 mg:***

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

#### ***Contraindicatii pentru goserelin implant 10,8 mg:***

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

**G. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **B. ENDOMETRIOZA**

**A. Definitia afectiunii:**

- Endometrioza

**B. Stadializarea afectiunii:**

- Endometrioza stadiile I, II, III si IV

**C. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):**

- varsta, sex: femei diagnosticate cu endometrioza
- parametrii clinico-paraclinici: prezenta leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, ( protocol operator) si / sau histopatologic

**D.Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
- **paraclinic :** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea raspunsului dupa primele 3 luni de tratament, apoi ori de cate ori este necesar, in functie de evolutia bolii.

**Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum**

La initierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.

Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de intrerupere a terapiei.

**E.Criterii de excludere din tratament:**

- **Contraindicații:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.
- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

- **Co-morbidități:** Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

**F. Reluare tratament (condiții)** – Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

**G. Prescriptori:** medici din specialitatea obstetrică - ginecologie

## ANEXA 48

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 166, cod (L047E), DCI:

### TRIPTORELINUM

#### A. PUBERTATE PRECOCE

**Pubertatea precocă** se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/ sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precocă a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precocă a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precocă se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precocă, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

**Pubertatea precocă adevărată** se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precocă adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precocă adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precocă adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precocă adevărate idiopatice, dar și pubertății precocă adevărate secundare pseudopubertății precocă din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemenea se adresează și pubertății precocă datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precocă determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precocă persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

### 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

#### 1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8-9 ani la sexul feminin și respectiv 9-10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă  $\leq 12$  ani și talia adultă predictată  $< 2$  DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere ( $> 6$  cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/ creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3-4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

#### 2. Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$  mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil  $\geq 70 \pm 10$  pg/ml )
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană  $\geq 1,8$  ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian  $\geq 1,9$  ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază  **$LH \geq 1$  mUI/ml** și / sau  **$\text{estradiol} \geq 30$  pg/ml\*** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil ( \* o valoare a



estradiolului  $\geq 30$  pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precocă periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

*N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.*

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precocă adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precocă; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precocă adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precocă adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5-13 ani la momentul diagnosticării.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):**

Caracteristici clinice de pubertate precocă, certificate de:

- a. vârstă osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatic crescute de LH, FSH, estradiol / testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:**

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă – cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoc, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;

- gradul de progresie a maturizării – se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată – cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

#### B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

### III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26-28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

### IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

#### 1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 6 luni

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- ☐ Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- ☐ Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- ☐ LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- ☐ Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- ☐ Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- ☐ Simptomatologie și semne clinice controlate
- ☐ LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale – valori prepubertare
- ☐ Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- ☐ Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

- ☐ Simptomatologie evolutivă
- ☐ Avansarea vârstei osoase
- ☐ Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- ☐ Prognostic de creștere nefavorabil

**4. Procedura de avizare a terapiei:**

- a) La inițierea terapiei cu triptorelin avizul comisiei casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **6 luni** de tratament.
- b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.
- c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor *reații adverse majore* la tratamentul cu triptorelin sau *lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare* va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei. Decizia de

întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CUTRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

*N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.*

#### **Prescriptori**

Inițiere tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate .

### **B. ENDOMETRIOZA**

**Endometrioza** se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificata in functie de severitate, in mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

Stadiul I – Endometrioza minora

Stadiul II – Endometrioza usoara

Stadiul III – Endometrioza moderata

Stadiul IV – Endometrioza severa

**Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agonisti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determina stoparea eliberarii pulsatile a FSH si LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH si intrarea in repaus a tesutului endometrioic.

#### **I. Criterii de includere in tratamentul cu triptorelina**

##### *Criterii clinice*

In timpul menstruatiei:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruatie care dureaza mai mult de 8 zile
- menstruatie precoca (inainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruatie dureroasa) - durerea survine in general in a doua zi a menstruatiei, apoi se agraveaza in mod progresiv. Crampele menstruale pot incepe inainte de menstruatie, persista mai multe zile si pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar si apar de obicei **in preajma ovulatiei** (uneori fara nici o legatura cu ciclul menstrual):

- sangerari in afara menstruatiei
- dureri declansate de schimbare pozitiei
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri in timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sange in urina sau scaun

Aparitia durerilor, repetabilitatea si caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioza.

##### *Criterii paraclinice*

Laparoscopie cu punctie biopsie – prezenta leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, ( protocol operator) si / sau histopatologic.

## **II. Schema de tratament cu triptorelina**

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH .

### **Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelina**

La initierea terapiei cu triptorelina, avizul al casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,75mg triptorelina la fiecare 28 de zile.

Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu triptorelina sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de intrerupere a terapiei.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## **C. CANCER DE PROSTATA**

### **Indicatie:**

***Cancer de prostata hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 – T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).***

### **I. Criterii de includere in tratamentul cu triptorelina:**

*1. Categoriile de pacienti eligibili pentru tratament:*

- Pacientul prezinta diagnostic clinic si paraclinic de carcinom de prostata avansat local sau metastatic.

*2. Parametrii de evaluare minima si obligatorie pentru includerea pacientilor in tratament cu triptorelina:*

- buletin histopatologic

- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatica; scintigrafie sau CT osos)

- PSA

- Hemoleucograma

- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfataza alcalina, uree, creatinina, glicemie.

## **II. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor din programul terapeutic cu triptorelina vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicala.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutica:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scaderea PSA-ului si Testosteronul la nivelul de castrare ( $T < 5 \text{ ng/ml}$ );
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucograma;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

## **III. Schema terapeutica a pacientului cu carcinom de prostata in tratamentul cu triptorelin**

Terapia cu triptorelin se administreaza pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in prezentul protocol.

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular(i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).

- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

#### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelina**

- Reactii adverse grave;
- Lipsa eficacitatii clinice si paraclinice.

#### **V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

#### **VI.Reacții adverse in cancerul de prostata**

*La inceputul tratamentului*

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1-2 săptămâni.

*În timpul tratamentului*

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înrosirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatice de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

#### **VII. Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

**VIII. Medici prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie – radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie-radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați



## **ANEXA 49**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (L020F), DCI:**

### **BUPROPIONUM**

**I. Forme farmaceutică:** Forme farmaceutice orale

**II.Indicații:** Episod depresiv major

**III.Doze:** 150-300 mg/zi

**IV.Criterii de includere:** Diagnostic ICD 10

**V.Monitorizare:** Toleranță, eficacitate, comorbidități

**VI.Evaluare:** 1-2 luni

**VII.Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.