

ORDIN

privind modificarea și completarea Anexei 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

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

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 astfel:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.5 cod (A005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 1
2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.10 cod (A014E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 2;
3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.16 cod (A021E) se modifica si se completeaza potrivit anexei 3;
4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.27 cod (AE01E) se modifica si se completeaza potrivit anexei 4 ;
5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.29 cod (B016I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 5;
6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.37 cod (B009I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 6;
7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.42 cod (C003I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 7 ;
8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (C004I) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 8;
9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 49 cod (G001C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 9 ;
10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 10;
11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 11 ;
12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 12 ;
13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 13;
14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 121 cod (N001F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 14;
15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 123 cod (N003F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 15;
16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124 cod (N004F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 16;
17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 125 cod (N005F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 17;
18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126 cod (N006F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 18;
19. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 127 cod (N007F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 19;
20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 129 cod (N009F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 20;
21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 130 cod (N010F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 21;

22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 131 cod (N011F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 22;
23. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (N012F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 23;
24. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 133 cod (N013F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 24;
25. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134 cod (N014F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 25;
26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 135 cod (N015F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 26;
27. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 136 cod (N016F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 27;
28. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (N017F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 28;
29. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 138 cod (N018F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 29;
30. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 139 cod (N019F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 30;
31. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 140 cod (N020G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 31;
32. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (N021G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 32;
33. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (N022G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 33;
34. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 145 cod (N026F) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 34 ;
35. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (R001E) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei 35;
36. După poziția 154 se introduce o nouă poziție, nr. 155 cod (H006E), conform anexei 36;
37. După poziția 155 se introduce o nouă poziție, nr. 156 cod (L001C), conform anexei 37;
38. După poziția 156 se introduce o nouă poziție, nr. 157 cod (L002C), conform anexei 38;
39. După poziția 157 se introduce o nouă poziție, nr. 158 cod (L005C), conform anexei 39;
40. După poziția 158 se introduce o nouă poziție, nr. 159 cod (L006C), conform anexei 40;
41. După poziția 159 se introduce o nouă poziție, nr. 160 cod (D002L), conform anexei 41;
42. După poziția 160 se introduce o nouă poziție, nr. 161 cod (N0020F), conform anexei 42 ;
43. După poziția 161 se introduce o nouă poziție, nr. 162 cod (N0021F), conform anexei 43 ;

44. După poziția 162 se introduce o nouă poziție, nr. 163 cod (N0026G), conform anexei 44 ;
45. După poziția 163 se introduce o nouă poziție, nr. 164 cod (L039C), conform anexei 45 ;
46. După poziția 164 se introduce o nouă poziție, nr. 165 cod (L040C), conform anexei 46 ;
47. După poziția 165 se introduce o nouă poziție, nr. 166 cod (L047E), conform anexei 47 .

ART. II

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. III

Anexele nr. 1 - 33 fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. IV

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

Ministrul Sanatatii

Eugen Nicolaescu

Presedintele Casei Nationale de Asigurari de Sanatate

Cristian Silviu Busoi

Avizatori

Direcția de asistenta medicala si politici publice

Director

Dr Călin Alexandru

Data.....

Semnătura.....

Direcția farmaceutică

Director

și dispozitive medicale

Farm. Mihaela Udrea

Data.....

Semnătura.....

Serviciul programe de sănătate

Şef Serviciu

Dr. Mihaela Bardoş

Data.....

Semnătura.....

Direcția sănătate publică și

Director Adjunct

control în sănătate publică

Dr. Simona Pârvu

Data.....

Semnătura.....

Direcția juridică și contencios

Director

Cons.Juridic Gabriela Angheloiu

Data.....

Semnătura.....

Secretar de Stat

Dr. Adrian Pană

Data.....

Semnătura.....

Secretar de Stat

Dr. Raed Arafat

Data.....

Semnătura.....

Secretar de Stat

Data.....

Francisk Iulian Chiriac

Semnătura.....

Subsecretar de Stat

Data.....

Razvan Teohari Vulcanescu.

Semnătura.....

Secretar general

Data.....

George Diga

Semnătura.....

ANEXA 1 DCI PARICALCITOLUM

I. Indicații

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min) ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate: cu iPTH crescut peste limita corespunzătoare stadiului bolii [>70pg/mL, BCR3; >110pg/mL, BCR4; >190pg/mL, BCR 5] după corectarea carenței/deficienței de vitamină D [25(OH)D serică >30ng/mL], dacă administrarea calcitriolum/alfacalcidolum a produs hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie repetate, chiar în condițiile reducerii corespunzătoare a dozelor, la bolnavi care au fosfatemie ($\leq 4,6$ mg/dL) și calcemie normale ($\leq 10,5$ mg/dL), spontan sau după intervenție terapeutică.
2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a doua a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate: iPTH seric persistent >300pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) și episoade repetate de hipercalcemie (calcemie totală corectată >10,2mg/dL), hiperfosfatemie (>5,5mg/dL) și/sau produs fosfo-calcic crescut ($>55\text{mg}^2/\text{dL}^2$) sub tratament corect condus cu calcidolum/alfacalcidolum, chiar după reducerea concentrației calciului în dializant și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali), în absența intoxicației cu aluminiu (aluminemie <20 $\mu\text{g/L}$ sau între 20-60 $\mu\text{g/L}$, dacă testul la desferioxamină este negativ).

II. Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min):
 - a. iPTH >500pg/mL: 2 $\mu\text{g/zi}$ sau 4 μg x3/săptămână;
 - b. iPTH ≤ 500 pg/mL: 1 $\mu\text{g/zi}$ sau 2 μg x3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la ședința de hemodializă): 2.
 - a. raportat la greutatea corporală: 0,04-0,1 $\mu\text{g/kg}$ 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 pre-dializă (eRFG<60mL/min), 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;
 - c. dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 1μg;
 - d. dacă scade sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – 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. 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: 2.
 - 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; dacă scade cu >60% – se reduce doza cu 0,04μg/kg la fiecare administrare; dacă scade sub 200pg/mL (sub 3-4 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) – se întrerupe administrarea paricalcitolului. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste 300pg/mL, terapia cu paricalcitol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Înteruperea administrării

Este recomandată când:

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min):
 - a. iPTH seric sub 40-70pg/mL (sub 0,5-1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);
 - b. calcemie totală corectată >10,5mg/dL (>2,62mmol/L) sau calciu ionic seric >5,4mg/dL;
 - c. fosfatemie >4,6mg/dL (>1,5mmol/L);
 - d. produs fosfo-calcic >55mg²/dL²;
 - e. atingerea obiectivului terapeutic definită drept menținerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. BCR stadiul 5 dializă:

- a. iPTH seric sub 200pg/mL (sub 3-3,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);
- b. calcemie totală corectată >10,2mg/dL sau calciu ionic seric >5,4mg/dL;
- c. fosfatemie >5,5mg/dL asociată cu calciu ionic seric >5,4mg/dL;
- d. produs fosfo-calcic >55mg²/dL²;
- e. aluminemie >60μg/L;
- f. absența răspunsului terapeutic definită prin:
 - i. persistența iPTH peste 500-800pg/mL (peste 8-12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
 - ii. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriiceps, calcificări metastatice).

III. Monitorizare

1. BCR stadiile 3-5 pre-dializă (eRFG<60mL/min):
 - a. calcemie (calcemia totală corectată 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;
2. BCR stadiul 5:
 - a. calcemie (calcemia totală corectată 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;
 - d. aluminemie - semestrial.

IV. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Nu poate fi eliberat prin farmaciile cu circuit deschis bolnavilor dializați.

ANEXA 2 DCI AGALSIDASUM BETA

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij

Pulmonare: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

Cutanate: angiokeratoame;

Oculare: opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vascula retinene;

Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.

- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și / sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry:

- **bărbați (> 16 ani)** : după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieți** : în prezența de manifestări semnificative* sau la asimptomatici, după vârsta de 10-13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele): monitorizare**; se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

* **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/ 24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea

simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ LA PACIENȚII CU BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg agalsidasum beta / oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni* inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie /24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, ecocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*

	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații / intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/ frig Durere cronică/ acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24-36 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni*
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	inițial, anual dacă este anormală, dacă este

		normala la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la initierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar „Inventar sumar al durerii” Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUTIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	<p>Proteinurie</p> <p>Uremie</p>	<p>Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină;</p> <p>Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);</p>
Cardiovasculară	<p>Hipertensiune arterială</p> <p>Hiperlipidemie</p> <p>Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe</p> <p>Stenoze coronariene semnificative</p> <p>Insuficiență cardiacă severă</p>	<p>Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;</p> <p>Statine;</p> <p>Cardiostimulare permanentă;</p> <p>PTCA sau by-pass aortocoronarian;</p> <p>Transplant cardiac;</p>
Neurologică	<p>Crize dureroase și acroparestezii</p> <p>Profilaxia accidentelor vasculocerebrale</p>	<p>Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;</p> <p>Aspirină 80 mg/zi la bărbați >30 ani și femei >35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.</p> <p>Aport adecvat de vit.B12, 6,C,folat.</p> <p>Ex.psihiatric, inhibitori ai</p>

	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VI. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, pediatrie, neurologie.

ANEXA 3
ACIDUM TIOCTICUM

Protocolul de la pozitia 16, cod (A021E) se completeaza cu :

PRESCRIPTORI

Initierea terapiei se face de catre medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice ; continuarea terapiei se poate face de catre medicii de familie pe baza scrisorii medicale, pe o durata de maxim 3 luni.

ANEXA 4
PROTOCOL DE PRESCRIERE IN DIABETUL ZAHARAT

Protocolul de la pozitia 27, cod (AE01E) se completeaza cu urmatoarele :

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MILGAMMA N

Se adauga :

VI PRESCRIPTORI

Initierea se face de catre medicii in specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice ; continuarea se face de catre medicii de familie, pe baza de scrisoare medicala, pe o durata de maxim 3 luni.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU THIOGAMMA

Se adauga :

VI PRESCRIPTORI

Initierea se face de catre medicii in specialitatea diabet zaharat nutriție și boli metabolice ; continuarea se poate face de catre medicii de familie, pe baza de scrisoare medicala, pe o durata de maxim 3 luni.

ANEXA 5

DCI CLOPIDOGRELUM

I. Criterii de includere

(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Pacienți cu vârsta >18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) – asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral) ;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).

Mențiune: la pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei – după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidență B, clasa de recomandare 1) ;
 - în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) – pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare 1)
- Pacienții cu alergie/intoleranță la aspirină

II. Tratament

(doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienții cu sindrom coronarian acut:

- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat cu o doză de încărcare astfel:
 - în cazul tratamentului conservator 300 mg
 - în cazul tratamentului interventional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial 600 mg urmată de doza de 150mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut,după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 – 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75-100 mg/zi în terapie unică;
- **Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:**
 - în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.
 - în cazul opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și trombolitice;
 - iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150-300mg urmată de doza de 150mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 – 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75-100 mg/zi in terapie unică;
- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150-300 mg urmată de doza de 150mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienții cu risc hemoragic scăzut) și continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 – 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75-100 mg/zi în terapie unică;

La pacienți cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doza de încărcare.

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide / artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelum 75mg și acid acetil-salicilic 75-100mg/zi.

Pacientii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81-325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.

ANEXA 6

DCI DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficiența venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidala

II. Tratament

A) Insuficiența Venoză Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienți cu Insuficiența Venoză Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiența Venoză Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuibile Insuficiența Venoză Cronică.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

2. Pacienți cu Insuficiența Venoză Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;

- tratament sistemic: combinatie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienți cu Insuficiența Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienți cu vene varicoase – dilatații venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinatie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*.

* Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical

4. Pacienți cu Insuficiența Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienți cu edeme – definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiat clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinatie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

5. Pacienți cu Insuficiența Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a – pacienți care prezintă:

- pigmentația – colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b – pacienți care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrie de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

6. Pacienți cu Insuficiența Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

C5 – ulcer venos vindecat

C6 – ulcer venos activ – leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM)- 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*;
- tratament antibiotic sistemic**.

* Tratamentul topic local va fi ales în concordanță cu fiecare caz în parte

** Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezența unor dovezi bacteriologice de infecție tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată – 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată – 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienților cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări și dureri postoperatorii prelungite.

Modalități terapeutice:

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată – 2 tablete zilnic cronic

Prescriptori

Prescrierea este efectuată de către medici specialști cardiologi, internisti, dermatologi, chirurși și medicii de familie.

ANEXA 7 DCI IVABRADINUM

I.INDICATII

Ivabradina, ca medicament bradicardizant pur fără alte efecte, este indicat în prezent în toate stările cu tahicardie sinusală simplă și în angina pectorală de efort stabilă la pacienți care au contraindicații sau reacții adverse la terapia cu beta-blocante sau care răspund nesatisfăcător la această terapie. Protocoalele sunt identice în ambele situații.

II.TRATAMENT

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 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. Pacienții hipertiroidieni pot primi de la început această doză. Ivabradina se poate asocia cu medicația beta-blocantă cu aceeași observație ca frecvența cardiacă să nu scadă sub 50 bătăi/min.

III. PRESCRIPTORI

Tratamentul este inițiat de medici cardiologi / endocrinologi / medici specialiști de medicina internă și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.

ANEXA 8

DCI ACID OMEGA -3-ESTERI ETILICI

I. INDICATJE

- Post-infarct miocardic cu fractie de ejectie < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV in monoterapie, tipul IIb/III in combinatii cu statine cand controlul trigliceridelor este insuficient.

II. Stadializarea afectiunii

III. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc)

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

IV. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsula)

În hipertrigliceridemii: 2 g/zi ; in cazul in care raspunsul nu este adecvat se poate mari doza la 4g/zi.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Se recomanda ca agentii de normalizare ai nivelului lipidelor sa fie utilizati numai atunci cand s-au realizat incercari rezonabile de a obtine rezultate satisfacatoare prin metode non-farmacologice. Daca se decide pentru utilizarea acestor agenti, pacientul trebuie informat ca utilizarea acestor medicamente nu reduce importanta dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se intrerupe la pacientii care nu prezinta raspuns adecvat dupa 2 luni de tratament. In cazul in care pacientul prezinta raspuns adecvat la tratament, se efectueaza evaluarea anuala a oportunitatii continuarii tratamentului prin monitorizarea regimului igienodietetic si a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament :

- hipertrigliceridemie exogena (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogena secundara (in special diabet necontrolat).

VII. Prescriptori

Tratamentul este initiat de medici in specialitatea cardiologie / medicina interna, diabet si boli de nutritie, nefrologie si este continuat de catre medicii de familie pe baza scrisorii medicale, in doza si pe durata recomandata de medicul care initiaza tratamentul.

ANEXA 9 DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienți cu **macro**prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare cu diametrul maxim ≥ 1 cm la evaluarea CT sau RMN

și valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml (2120 mUI/ml).

B. Pacienți cu prolactinoame **indiferent de dimensiuni rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral maxim cu peste 30% sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

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

D. Paciente cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care doresc o sarcină, până la obținerea acesteia.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei seric preoperator, dar care răspund pozitiv după 6 luni de terapie cu cabergolină în doze maxime de 4 mg/săptămână.

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

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 ≥ 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:

- sarcina: 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;

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

- sindromul de izolare hipofizară prin leziuni infiltrative, tumorale, postradioterapie, postchirurgie etc.

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare (intraselară/cu expansiune extraselară), dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

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

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

o Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual

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 compresie exercitată asupra structurilor adiacente cu apariția complicațiilor neurooftalmice (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 0,5 mg (1 comprimat) /săptămână, administrat 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 1 an 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 completă a adenomului hipofizar; după întreruperea tratamentului se va continua monitorizarea valorilor prolactinei - dacă apar valori patologice se va reface imagistica hipotalamo-hipofizară.

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 tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană 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 minime de cabergolină care mențin 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 complicații neurooftalmice 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
- Valori ale PRL $> 2 \times$ normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

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

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu cabergolinum: pacienții cu valvulopatii moderat-severe demonstrate ecografic înainte de inițierea tratamentului;
- 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 care au dovedit intoleranță severă la tratamentul cu bromocriptină; tratamentul se va întrerupe în momentul pozitivării testului de sarcină, cabergolina fiind înlocuită cu bromocriptină;
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Hiperprolactinemia la pacientele cu cicluri menstruale normale sau la menopauză, cu condiția să aibă microprolactinom;
- 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 10

PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE

I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgiile, 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 determinări 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 conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Național de Tumori Endocrine 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 aplică 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

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

Tratamentul medicamentos reprezinta prima sau a doua linie de interventie terapeutica :

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)

c) **Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)** –este o metoda de tratament de linia a patra. Eficiența după 1-4 ani de tratament este de 62-78% din pacienți, administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalități terapeutice.

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

PROTOCOL DE PRESCRIERE

Indicații

1. În **microadenoamele hipofizare (<10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm**, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează 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. 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. Categoriile de pacienti eligibili

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

- A. Pacienti cu macroadenoame hipofizare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica,
- B. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.
- C. Pacienti operați și iradiati, nevindecați după dubla terapie
- D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatina.

E.* La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți)

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 (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză - TTOG (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Interpretare: în acromegalia activă GH seric peste 1 ng/ml în cursul hiperglicemiei provocate, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore \geq 2.5 ng/ml confirmă acromegalie activă.

c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, 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. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

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

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

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

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

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

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

- *Colonoscopie*- criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

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

IV. DOZE

LANREOTIDA (SOMATULINE PR/ SOMATULINE AUTOGEL)

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. Pentru Somatuline PR 30 mg: se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În condiții de eficiență scăzută la această doză, după 3 luni, se va crește doza la 1 fioală (30 mg) intramuscular la 7 zile sau Somatuline Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN 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 Sandostatin LAR

administrat la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Pentru pacientii insuficient controlati cu doza de Sandostatin LAR 30 mg/28 zile, doza se poate creste la 40 mg/28 zile. Pentru pacientii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentratiile de GH sub $1 \mu\text{g/l}$ si cu nivele scazute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin la recomandarea medicului endocrinolog .

V. MONITORIZAREA ACROMEGALILOR IN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

Monitorizarea va fi efectuata de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinica universitara.

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

În primul an de tratament: din 3 in 3 luni pana la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optima, apoi evaluari anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH in TTOG, IGF1 seric, glicemie *a jeun* si hemoglobina glicozilată (la pacientii 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 de initiala. Pacientii cu valori hormonale partial controlate sub tratament vor putea sa continue tratamentul fara a face pauza terapeutica.

2. Criterii de eficacitate terapeutica:

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 (valorile normale pentru populatia din Romania vor fi stabilite de unitatea sanitara responsabila la nivel national de

programul de sanatate publica pentru endocrinologie si tumori endocrine)

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 ineficienta 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.

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: 30 mg lanreotid (1 fiolă Somatuline) la 14 zile sau 20 mg octreotid LAR la 4 saptamani.

Daca dupa primele 3 luni de tratament raspunsul este partial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea unor doze mai mari: lanreotid 30 mg im la 7 zile sau Somatuline Autogel 120 mg sc la 4 saptamani, respectiv octreotid LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Somatuline Autogel 120 mg la 28 zile: in functie de raspuns (IGF 1 < normal) medicul curant va putea creste perioada de administrare la 6 sau 8 saptamani.

Pentru Octreotid LAR, dupa 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, daca raspunsul este partial, se poate cere Comisiei CNAS cresterea dozei la 40 mg la 28 zile.

a. Daca sunt indeplinite criteriile de eficienta terapeutică optima, pacientul va continua cu aceeasi doza pana la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni de la initierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea sigurantei tratamentului.

b. Daca dupa cel puțin 3 luni de doza maxima de tratament cu analog de somatostatina nu sunt indeplinite criteriile de **eficienta terapeutică optima**, medicul curant are obligatia de a propune o masura terapeutică suplimentara, dupa caz:

- schimbarea preparatului de analog de somatostatina in doza maxima (Sandostatin LAR 40 mg/28 zile cu Somatulin autogel 120 mg/28 zile, respectiv Somatulin PR 30 mg/7 zile sau Somatulin autogel 120 mg/28 zile cu Sandostatin LAR 40 mg/28 zile)

- asocierea tratamentului cu Cabergolina in doza de 2-4 mg/sapt

- tratament combinat: analogi de somatostatina (Sandostatin LAR doza maxima 40 mg/28 zile sau Somatulin PR 30 mg/7 zile sau Somatulin autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant in doza de 40 mg/saptamana cu posibilitate de crestere pana la 80 mg/ saptamana. Pentru pacientii cu nivele normalizate ale IGF-1, dupa 3 luni de tratament, se poate incerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant

- chirurgie (pentru pacientii neoperati, care nu au contraindicatie pentru chirurgie)

- radioterapie (pentru pacientii anterior operati sau cu contraindicatie pentru chirurgie) - blocant de receptor pentru GH. Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, avand obligatia de a transmite imediat documentatia justificativă către comisia Casei Nationale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de intrerupere sau schimbare a medicatiei. Până la obtinerea aprobării Casei Nationale 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 Nationale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fara intrerupere, in cazul pacientilor cu control terapeutic optim, medicatia cu analog de somatostatin va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluarile initiale (GH va fi masurat in cursul probei de toleranta orala la glucoza + media GH bazal)

e. In cazul pacientilor cu raspuns partial si al pacientilor cu raspuns optim dar cu istoric (absenta tratamentului chirurgical/ radiochirurgical) si investigatii imagistice hipofizare care sustin improbabilitatea vindecarii bolii, medicatia cu analog de somatostatin nu va fi intrerupta.

f. Pacientii la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost initiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicatia de tratament medicamentos atunci cand tumora a scazut sub 2 cm, capatand indicatie chirurgicala.

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

- Pacienti care nu întrunesc 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.
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)
- *Complianța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicației.*

VI. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (inclusi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatina (conform protocolului de mai sus) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluiași protocol).
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care deși au fost operați și supuși radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatina.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. **Evaluarea obligatorie** pentru tratamentul cu pegvisomant (Somavert) este aceeași cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

VII. DOZE PEGVISOMANT (SOMAVERT-R)

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 20 mg 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 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în

limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

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

În cazul în care doza maximă de Pergvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doza de 4-6 mg/săpt.

VIII. Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua :

A. La interval de 4 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie să fie făcute prin creșterea dozei de Somavert cu 5 – 10 mg/zi (în funcție de disponibilitatea preparatului în România), în 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) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni :

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

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

. 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, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron / estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional ecocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni,

pentru a demonstra persistenta bolii active.

IX. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

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 normalizarii pentru varsta si sex a IGF1 seric (determinare efectuata cu o metodologie si standarde ale valorilor populatiei din Romania stabilite de unitatea sanitara responsabila la nivel national de programul de sanatate publica de endocrinologie si tumori endocrine) dupa 6 luni de tratament cu doza maxima si asociere cu Cabergolina in doza maxima.
4. Lipsa de complianta a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.
5. Pacienti cu acromegalie activa care nu au dovezi ale ineficacitatii terapiei cu analogi de somatostatina

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

ANEXA 11

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*)	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 si 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 eficace 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 somatostatina.

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 traseri selectivi cum ar fi ^{11}C -5HTP sau ^{68}Ga Galium. PET-CT cu ^{18}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, sinaptofizina, 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 imagistică 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 selecționate.
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, hepatita 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. Terapie țintită cu inhibitori ai mTOR (Everolimus) și inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici (Sunitinib).
5. Chimioterapia sistemică
6. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.
7. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-

- octreotid, Ytriu⁹⁰-DOTATOC și Lutetiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat
8. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională 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 anso 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.a. 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)

Tumoră 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 și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstrați în masa tumorală.

II.b. Criterii de includere în tratamentul cu molecule țintite conform Ghidului ESMO 2012:

Everolimus: tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice, nerezecabile sau metastatice, bine sau moderat diferențiate, la adulți cu boală progresivă și în tumorile neuro-endocrine gastro-intestinale

metastatice, bine și moderat diferențiate, functionale, singur sau în combinație cu Octreotid LAR 30 mg la fiecare 4 săptămâni.

Sunitinib: tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice bine sau moderat diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulții care au prezentat progresia bolii.

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 plasmatice 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-LAR (Sandostatin) 20 sau 30 mg i.m.o dată pe lună** cu posibilitatea creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.
 - Doza inițială este de o injecție cu Octreotid LAR (sandostatin LAR) 20 mg, im. la fiecare 4 săptămâni.
 - Pentru efectul anti-proliferativ al Octreotid LAR 30 mg la fiecare 4 sapt.
- **Lanreotid (Somatulin) PR 30 mg i.m.de două ori pe lună**, cu posibilitatea creșterii dozei la 30 mg i.m.de patru ori pe lună
 - Doza initiala este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg im la fiecare 14 zile. În condițiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Somatuline Autogel 120 mg/lună
- **Somatuline Autogel 120 mg** —soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, 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 acțiune scurtă (Sandostatin 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 (Sandostatin LAR) 20 mg, im. odata pe luna. Doza maxima de Sandostatin LAR este de 60mg/luna, iar de Somatulin 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 într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul National de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sanatatii.

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 și doza recomandata anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și 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 și 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 gratuit 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 și va solicita evaluarea după 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 compliantă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei gratuite.

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 : medicii endocrinologi si/sau oncologi si/sau gastroenterologi.

ANEXA 12

DCI IMATINIBUM

1. PRESCRIEREA SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI IN PATOLOGIILE 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 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 α .

II. DOZE

1. LMC faza cronică - **Imatinib 400 mg/zi**
2. LMC faza accelerată și criza blastică – **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 α . - **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

LGC/LMC

- se prescrie medicamentul inovator pentru pacienți adulți 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 (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 accelerate (inițiere și continuare)
- se prescrie medicamentul generic pentru celelalte cazuri, corespunzător indicațiilor din RCP ;
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice

LLA

- se inițiază prescrierea cu medicamentul generic, corespunzător indicațiilor din RCP pentru pacienții adulți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie ; în cazul în care s-a inițiat tratamentul cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic medicamentul generic

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

- se inițiază prescrierea cu medicamentul generic, corespunzător indicațiilor din RCP; în cazul în care s-a inițiat tratamentul cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentul generic

Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-R α

- se inițiază prescrierea cu medicamentul generic, corespunzător indicațiilor din RCP ; în cazul în care s-a inițiat tratamentul cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentul generic

Urmărire tratament – conduita terapeutică în funcție de răspuns

Definirea răspunsului la terapia de primă linie cu inhibitori de tirozin-kinază în LMC fază 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+ \leq 95%, sau BCR-ABL <10%		Ph+ >95%, or BCR-ABL >10%
6 luni	Ph+ \leq 35%, or BCR-ABL <10%	Ph+ 35%–65%	Ph+ >65%, or BCR-ABL >10%
12 luni	Ph+ 0, or BCR-ABL \leq 1%		Ph+ \geq 1%, or BCR-ABL >1%
Orice moment		Pierderea remisiunii moleculare majore	Pierderea răspunsului hematologic complet, pierderea remisiunii citogenetice

			complete, mutatii
--	--	--	-------------------

IV Prescriptori : medici din specialitatile oncologie, oncohematologie, hematologie

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 tumorala 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/mm³, N > 1500/mm³, Tr > 100000/mm³
 - 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
- Necompliancea pacientului

IV. Modalitatea de administrare:

- Doza zilnica recomandata: 400 mg. In cazuri refractare, doza de Imatinib va fi crescuta la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib
- Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandata de imatinib este de 800 mg pe zi (in doua prize de 400 mg)
- In studiile clinice efectuate la pacientii cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate si/sau metastatice tratamentul a fost continuat pana la progresia bolii
- Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidiva, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.

V. Monitorizarea raspunsului la tratament:

- Evaluarea eficacitatii va fi efectuata prin explorari imagistice la 3 luni. La majoritatea pacientilor activitatea antitumorală se evidentiaza prin scaderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienti se pot observa doar modificari ale densitatii tumorale evidentiate prin tomografie computerizata (TC), sau aceste modificari pot precede o scadere intarziata a dimensiunilor tumorale. De aceea, atat dimensiunile tumorale cat si densitatea tumorala evidentiate prin TC, sau modificarile persistente, evidentiate prin IRM, trebuie sa fie considerate ca fiind criterii pentru raspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibila in cazul evaluarii precoce a raspunsului tumoral si poate fi utila in cazurile incerte.

VI. Reluare tratament (conditii): N/A

VII. Modalitati de prescriere:

- Pentru GIST si dermatofibrosarcom protuberans, prescriere pe baza DCI Imatinibum
- Pentru pacientii care se incadreaza in sfera indicatiilor acoperite de medicamentul generic este recomandat tratamentul cu acesta.

VIII. Prescriptori: Medici specialisti oncologie medicala

Oprirea tratamentului trebuie raportata la CNAS in termen de maxim 10 zile de catre medicul prescriptor (telefonic, prin fax sau e-mail).

MONITORIZAREA EFICACITATII, TOLERABILITATII SI EFECTELOR ADVERSE IN CAZUL SWITCH-ULUI TERAPEUTIC

Datorita faptului ca DCI Imatinibum este un medicament cu indice terapeutic restrans si s-au raportat la nivel international cazuri de scadere a raspunsului terapeutic dupa trecerea pe medicamente generice, Agentia Nationala a Medicamentului va implementa in termen de 30 de zile de la publicarea in Monitorul Oficial a prezentului ordin o procedura de monitorizare a mentinerii raspunsului terapeutic (eficacitatii), tolerabilitatii si reactiilor adverse legate de switch-ul terapeutic de pe medicamentul original pe cel generic. Rezultatele acestei proceduri vor fi evaluate la 6 luni ; in cazul constatarii disparitiei sau diminuarii (cu peste 30%) raspunsului terapeutic la mai mult de 30% dintre pacientii anterior stabilizati, prezentul protocol se va revizui cu recomandarea mentinerii tratamentului care a condus la obtinerea raspunsului therapeutic optim.

ANEXA 13

BOALA CRONICA INFLAMATORIE INTESTINALA

I. Indicatiile tratamentului biologic

Boala Crohn:

- Pacientii adulti cu boala moderat severa care nu au raspuns tratamentului maximal standard(vezi anexa 1), la cei cu intolerant sau contraindicatii la medicatia standard sau cei cu dependenta la corticosteroizi.
- Boala Crohn fistulizanta care n-a raspuns la tratamentul conventional complet si correct si in lipsa abceselor
- copii (de la 6 la 17 ani) cu boala moderat severa sau severa atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial, la medicamente corticosteroidiene și imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau căroro le sunt contraindicate
- Pacientii adulti cu boală Crohn severă cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existența unei încărcături inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianală, care au suferit deja o intervenție chirurgicală pentru o complicație a bolii intestinale sau a căror boală Crohn are un fenotip stenozant. In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunodepresant poate constitui prima linie de interventie

Colita ulcerativa:

- colita ulcerativa activa moderata până la severă la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprina (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.

-colitei ulcerative active severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente (*indicație aprobată numai pentru Infliximab*)

- colita ulcerativă/ colita în curs de clasificare severă (fulminanta) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3-5 zile de corticoterapie

intravenoasa raspunsul la terapie este nesatisfacator (de ex. criteriile Oxford¹: pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3-8 scaune și PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.

Criterii de includere:

Boala Crohn:

- consimtamant informat- inclusiv optiunea pentru unul dintre medicamentele biologice
- boala moderat severa (CDAI)> 220
- criteriile de inflamatie prezente (VSH,PCR,Calprotectina etc)
- Hemograma
- coprocultura, ex.coproparazitologic
- Toxina Clostridium difficile neg.
- Endoscopie Clasica (sau capsula endoscopica) cu leziuni caracteristice
- Examen histologic caracteristic (de cate ori este posibil)
- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectala la pacientii cu fistule perianale
- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active

Colita ulcerative

- Consimtamantul informat cu optiunea pentru produsul biologic preferat
- boala moderat-severa (vezi criteriile Mayo sau Truelove si Witts- anexa 2)
- Prezenta documentata a inflamatiei (VSH,PCR,Calproectia etc)
- hemograma
- Biochimia (FA,bilirubina)
- Coprocultura,coproparazitologic, toxine lostridium dificile
- Colonoscopie cu biopsie
- avizul medicului pneumolog de excludere a unei tbc active

Medicul prescriptor va evalua absenta contraindiciilor tratamentului biologic: Infectii , inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus,afectiuni maligne.

Tratamentul de inductie

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) initial, urmat de 80mg (sau 40 mg) la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc:beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.
- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat

atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.

Terapia de menținere a remisiunii

Terapia de menținere a remisunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

Boala Crohn

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu ≥ 70 puncte
2	Remisiune clinică	CDAI <150 puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucosale

Boala Crohn fistulizantă

1	Răspuns clinic	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

Colita ulcerativa

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

Monitorizarea pacientilor

Pacientii vor fi monitorizati de catre medicul prescriptor (de preferinta pentru Infliximab) sau de catre medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrari a medicamentului.

Evaluarea la Comisia nationala a CNAS se va face dupa inductie si la fiecare 6 luni. Vor fi prezentate documentele care sa ateste raspunsul clinic si mentinerea remisiunii. Evaluarea endoscopica este necesara la 6-12 luni sau testare prin metode neinvazive (PCR, VSH calprotectina fecala, etc) dupa caz.

Daca dupa tratamentul de inductie nu se obtine remisiunea se intrerupe tratamentul. In cazul lipsei de raspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, dupa o perioada de reapaus terapeutic de cel putin 2 luni.

Pierderea raspunsului terapeutic este posibila la cel putin 1/3 dintre pacienti.

In aceste situatii exista posibilitatea cresterii dozei (10 mg pentru Infliximab) si a reducerii intervalului de administrare (4-6 sapt pt Infliximab; saptamanal pentru Adalimumab). Aceste ajustari se vor face cu aprobarea Comisiei CNAS.

De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei si a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvata, stiintifica de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.

DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL

Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5-1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă se realizează cu doze echivalente cu 40-60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

Menținerea remisiunii. Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2-2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1-1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2-6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

În colita ulcerativă/ colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3-5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex.

criteriile Oxford¹: pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3-8 scaune și PCR > 45 mg/L, prezic un risc de colectomie de 75- 85% sau criteriul „suedez”¹: dacă produsul între numărul scaunelor, valoarea PCR din ziua a 3-a și 0,14 este ≥ 8, riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (Infliximab sau Ciclosporină) sau la colectomie.

CRITERII DE EVALUARE

BOALA CROHN

Boala Crohn formă inflamatorie

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn’s Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web www.ibdjohn.com/cdai/ sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

Field Code Chan

CDAI	Clasificarea clinică ACG
Remisiune <150	Remisiune Pacient asimptomatic
Ușoară-moderată 150-220	Ușoară-moderată Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3-4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală <10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Moderat-severă 220-450	Moderat-severă >4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent

	Scădere ponderală >10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Severă-fulminantă >450	Severă-fulminantă Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențională maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

Vârsta pacientului la debutul bolii	A1: <16 ani
	A2: 17-40 de ani
	A3: >40 de ani
Localizarea bolii	L1: ileală
	L2: colonică
	L3: ileocolonică
	L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1-L3 când afectările coexistă)
Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii	B1: nestructurizantă, nepenetrantă
	B2: stricturizantă
	B3: penetrantă
	p: se adaugă formelor B1-B3 atunci când coexistă boala perianală

Boala Crohn fistulizantă

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub

anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu agenți biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

COLITA ULCERATIVA-RCUH

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)	0 : numărul obișnuit de scaune
	1 : 1-2 scaune mai mult ca de obicei
	2 : 3-4 scaune mai mult ca de obicei
	3 : 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezența sângelui în scaune	0 : fără sânge
	1 : urme de sânge la unele scaune
	2 : sânge evident la majoritatea scaunelor
	3 : scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0 : mucoasă normală
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate
	2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular
	3: la fel ca mai sus, în plus având ulcerații și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant	0 : boală în remisiune (pacient asimptomatic)
	1 : boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii
	2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de 1/2
	3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

Clasificarea Truelove și Witts

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1-3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun Fără febră, tahicardie, anemie; VSH<30 mm/h
RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă	>6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h
RCUH fulminantă	>10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

Prescriptori : tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie și medicină internă (unități sanitare nominalizate de Ministerul Sănătății).

Pentru administrarea agenților biologici trebuie obținut și semnat **Formularul de Consimțământ Informat al Pacientului existent în vigoare la CNAS**.

Dosarul Pacientului va conține toate documentele din regulamentul în vigoare la CNAS.

ANEXA 14

DCI MEMANTINUM

I. Stadializarea afectiunii

Există trei stadii ale bolii Alzheimer 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.

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

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, demență 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 - comprimate filmate în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic

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 medical 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.

NOTA:

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).

VI. Prescriptori: medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat de către medicul de familie pe baza de scrisoare medicală pentru o perioadă maximă de 3 luni, urmând ca bolnavul respectiv să fie reevaluat de către medicul psihiatru/neurolog/geriatru cel târziu o dată la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie dacă medicul de familie constată modificări în evoluția pacientului care necesită intervenția specialistului în domeniu.

ANEXA 15
DCI OLANZAPINUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

Fiole 10 mg – administrare i.m.

II. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară

III. Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendințe suicidare

IV. Doze:

5-20 mg/zi

V. Criterii de includere:

Diagnostic ICD X

VI. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, metabolism lipidic

VII. Evaluare:

1-2 luni

VIII. Prescriptori:

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 16

DCI RISPERIDONUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Soluție orală 1 mg/ml

I. Indicații:

Schizofrenie, psihoze, episod maniacal

II. Alte indicații:

Demențe – simptomatologie psihotic-agresivă

III. Doze:

1-6 mg/zi

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD X

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, comorbidități, examen obiectiv, curbă ponderală

VI. Evaluare:

1-2 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 17

DCI: QUETIAPINUM

Formă farmaceutică:

Comprimate cu eliberare prelungită 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară (episod maniacal, episod depresiv, prevenția recurenței), tulburare depresivă majoră recurentă

II. Alte indicații:

Demențe – simptomatologie noncognitivă.

III. Doze:

200-1000 mg/zi într-o singură priză (dozele se pot crește rapid în 2-3 zile).

IV. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

V. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală.

VI. Evaluare:

1-2 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic specialist psihiatru.

Continuare: medic specialist psihiatru.

ANEXA 18

DCI: AMISULPRIDUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 50 mg, 100 mg, 200 mg

- I. Comprimate filmate 400 mg

Indicații:

Schizofrenie, alte psihoze

- II. **Alte indicații:**

Episod depresiv cu simptome psihotice

- III. **Doze:**

100-800 mg/zi

- IV. **Criterii de includere:**

Diagnostic ICD X

- V. **Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, comorbidități

- VI. **Evaluare:**

1-2 luni

- VII. **Prescriptori:**

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 19

DCI: ARIPIPRAZOLUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 10 mg, 15 mg, 30 mg
Fiole 7,5 mg/ml – 1,3 ml (9,75 mg/fiolă)
Soluție buvabilă 1 mg/ml

- I. **Indicații:**
Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolară – episod maniacal și prevenția recurenței
- II. **Alte indicații:**
Demențe – simptomatologie noncognitivă, episod depresiv major cu simptome psihotice
- III. **Doze:** 10-30 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- V. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.
Continuare: medic specialist psihiatru sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

ANEXA 20

DCI: ESCITALOPRAMUM

Formă farmaceutică:

Comprimate filmate 5 mg, 10 mg

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

ANEXA 21

DCI: TRAZODONUM

Formă farmaceutică:

Comprimate cu eliberare prelungită 75 mg, 150 mg.

- I. **Indicații:**
Tulburări depresiv-anxioase, demențe – simptome noncognitive
- II. **Doze:** 50-300 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate, tensiune arterială
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.
Continuare: medic specialist psihiatru sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

ANEXA 22

DCI: TIANEPTINUM

Formă farmaceutică:

Drajeuri 12,5 mg

- I. **Indicații:**
Tulburări depresiv-anxioase, manifestări psihosomatice
- II. **Alte indicații:**
Demențe cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)
- III. **Doze:** 12,5-50 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- V. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**
- VIII. **Inițiere:** medic specialist psihiatru sau medic de familie (doar pentru indicația de episoade depresiv minor cu tulburare anxioasă).
Continuare: medic specialist psihiatru sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

ANEXA 23

DCI: LAMOTRIGINUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 25 mg, 50 mg, 100 mg

- I. **Indicații:**
Tulburare bipolară – prevenirea recurențelor
- II. **Doze:** 50-200 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 24

DCI: VENLAFAXINUM

Formă farmaceutică:

Capsule cu eliberare prelungită 37,5 mg, 75 mg, 150 mg

- I. **Indicații:**
Tulburare depresivă majoră
- II. **Alte indicații:**
Tulburări anxioase, demențe – simptomatologie noncognitivă
- III. **Doze:** 75-300 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- V. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arterială
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.
Continuare: medic specialist psihiatru sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul specialist psihiatru.

ANEXA 25

DCI DULOXETINUM

Formă farmaceutică:

Capsule gastrorezistente 30 mg, 60 mg

- I. **Indicații:**
Tulburare depresivă majoră
- II. **Alte indicații:**
Tulburarea de anxietate generalizată, demențe – simptome noncognitive
- III. **Doze:** 30-90 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- V. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 26

DCI FLUPENTIXOLUM

Formă farmaceutică:

Fiole 20 mg

- I. **Indicații:**
Schizofrenie
- II. **Doze:** 1 fiola la 10-14 zile
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.
Continuare: medic specialist psihiatru.

ANEXA 27

DCI: CLOZAPINUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 25 mg, 100 mg

- I. **Indicații:**
Schizofrenie, tulburare schizoafectivă
- II. **Doze:** 200-600 mg/zi
- III. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- IV. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, glicemie, hemogramă completă, metabolism lipidic
- V. **Evaluare:** 1-2 luni
- VI. **Prescriptori:**
Inițiere: medic specialist psihiatru.
Continuare: medic specialist psihiatru.

ANEXA 28

DCI SERTINDOLUM

Formă farmaceutică:

Comprimate filmate 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg

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

Inițiere: medic specialist psihiatru.

Continuare: medic specialist psihiatru.

ANEXA 29

DCI ZIPRASIDONUM

Formă farmaceutică:

Capsule 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg

Flacoane pulbere injectabilă i.m. cu solvent – 20 mg/flacon

- I. **Indicații:**
Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal
- II. **Alte indicații:**
Demențe – simptomatologie noncognitivă psihotică
- III. **Doze:** 40-160 mg/zi
- IV. **Criterii de includere:**
Diagnostic ICD X
- V. **Monitorizare:**
Toleranță, eficacitate, EKG
- VI. **Evaluare:** 1-2 luni
- VII. **Prescriptori:**

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 30

DCI ZUCLOPENTIXOLUM

Formă farmaceutică:

Comprimate 10 mg, 25 mg

Soluție buvabilă 20 mg/ml (20 picături)

I. **Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze

II. **Doze:** 20-75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)

III. **Criterii de includere:**

Diagnostic ICD X

IV. **Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. **Evaluare:** Lunar

VI. **Prescriptori:**

Inițiere: medic specialist psihiatru.

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

ANEXA 31

DCI DONEPEZILUM

Comprimate filmate sj orodispersabile de 5 si 10 mg

I. Stadializarea afectiunii

Există trei stadii ale bolii Alzheimer 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.

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

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, demență 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: Medicatje specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic Donepezilum - comprimate filmate sj orodispersabile în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza initiala	Doza tinta
Donepezilum	2,5-5 mg/zi	10 mg o data/zi (doza unica)

Cresterea dozelor se face la fiecare 4-6 saptamani.

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 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).

VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat de către medicul de familie pe baza de scrisoare medicală pentru o perioadă maximă de 3 luni, urmând ca bolnavul respectiv să fie reevaluat de către medicul psihiatru/neurolog/geriatru cel târziu o dată la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie dacă medicul de familie constată modificări în evoluția pacientului care necesită intervenția specialistului în domeniu.

ANEXA 32

DCI RIVASTIGMINUM

Forme farmaceutice: capsule 3 mg și 6 mg; plasture transdermic 4 mg, 6 mg, 9,5 mg, 13,3 mg.

I. Stadializarea afectjunii Alzheimer:

- forma u°oarã – scor MMSE 20-26,
- forma medie – scor MMSE 10-14,
- forma severã – scor MMSE 3-10.

II. Criterii de includere (varstã, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer forma u°oarã pânã la moderat severã, demența mixtã (boala Alzheimer, forma u°oarã pânã la moderat severã, asociatã cu boli cerebrovasculare sau cu demența cu corpi Lewy).
- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociatã cu forme u°oare pânã la moderat severe de demență.

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scãdere a dozelor)

Perioada de tratament: de la debut pânã în faza terminalã.

Doza inițialã : 1,5 mg de 2 ori /zi, timp de 2 sãptãmâni. Dacã este bine toleratã 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 sã se bazeze pe o toleranță bunã a dozei curente și pot fi luate în considerare dupã minim 2 sãptãmâni de tratament cu doza respectivã. Dacã apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacã reacțiile adverse persistã, doza zilnicã trebuie redusã temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

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

Terapia se continuã atãta timp cât existã evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacã dupã 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuãri ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

Pentru forma usoarã/moderatã de boalã, inhibitorii de colinesterazã reprezintã medicația de primã alegere.

Pentru forma moderat severã de boalã Alzheimer, inhibitorii de colinesterazã reprezintã a doua linie terapeuticã în caz de intoleranță sau lipsã de rãspuns

la memantina.

Pentru formele moderat severe de boală, 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.

Dacă se utilizează plasturii 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 de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

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).

VII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală pentru o perioadă maximă de 3 luni, urmând ca bolnavul respectiv să fie reevaluat de către medicul psihiatru/neurolog/geriatru cel târziu o dată la 3

luni sau ori de câte ori este nevoie dacă medicul de familie constată modificări în evoluția pacientului care necesită intervenția specialistului în domeniu.

ANEXA 33

DCI GALANTAMINUM

Capsule cu eliberare prelungita 8 mg, 16 mg, 24 mg

Solutie orala 4 mg/ml

I. Stadializarea afectiunii

Faza de debut care este de obicei insidioasă pe o perioadă variabilă de timp. Debutul poate fi precoce înainte de 65 de ani și tardiv după 65 ani.

Perioada de stare în care deficitul cognitiv se agravează și devine evident.

Faza terminală se caracterizează prin grave tulburări cognitive cu incapacitate de autoadministrare, complicații somatice.

II. Criterii de includere

- criterii ICD-10 și Ex. psihologic (MMSE), examen imagistic cerebral
- afectează ambele sexe
- debut precoce și debut tardiv

III. Tratament: Medicatii specifice substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Se indică următorul preparat: Galantaminum - în doze de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16mg/zi

Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic

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 dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VII. 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).

VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat de către medicul de familie pe baza de scrisoare medicală pentru o perioadă maximă de 3 luni, urmând ca bolnavul respectiv să fie reevaluat de către medicul psihiatru/neurolog/geriatru cel târziu o dată la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie dacă medicul de familie constată modificări în evoluția pacientului care necesită intervenția specialistului în domeniu.

ANEXA 34

DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINA

Indicații

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

Faza de inițiere:

Cerebrolysin® 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

Cerebrolysin® 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:

Cerebrolysin® 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

Cerebrolysin® 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:

Cerebrolysin® 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

Cerebrolysin® 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 pana la 4 / an (o dată la 3 luni).

Tulburare neurocognitivă minoră

Cerebrolysin® 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 pana la 4 / an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie / neurochirurgie / geriatrie si recuperare medicala

ANEXA 35

DCI ERDOSTEINUM

A) ADULTI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumite pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV $< 0,7$.

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	$> 80\%$
GOLD 2	50-79%
GOLD 3	30-49%
GOLD 4	$< 30\%$

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definite prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;

- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);

- prezența bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.) Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții: - cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC); - cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);

- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);

- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);

- VEMS postbronhodilatator;

- numărului de exacerbări severe în ultimul an;

- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: medicii specialiști pneumologie, medicină internă inițiază tratamentul, care poate fi continuat pe baza de scrisoare medicală de medicii de familie pentru o perioadă de maxim 3 luni.

B) COPII SI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

- I. Indicații terapeutice :
Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vascos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.
- II. Doze și mod de administrare :
 - copii cu greutatea cuprinsă între 15-19 kg : 5 ml suspensie orală x 2/zi
 - copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20-30 kg : 5 ml suspensie orală x 3/zi
 - copii cu greutate corporală peste 30 kg și adolescent : 10 ml suspensie orală x 2/zi
- III. Medici prescriptori : Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, medicina internă și medicina de familie.

ANEXA 36

PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL SI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

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

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

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. **Sindromul Russell Silver** este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu. Următoarele aserțiuni merită luate în considerare în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

1. Deficitul statural trebuie să fie 2.5 DS sau mai mare
2. 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.
3. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea deficitului statural cu 0.5 DS pe an
4. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere
5. 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.
6. La pacienții de vârstă pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de

GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali inaintea testarii GH in dinamica. Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH-IGF1 si are aceeasi indicatie de principiu daca:

- au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex ;
- statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS
- au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru varstă
- fara istoric de boli cronice, cu status nutritional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al cresterii

Aceasta indicatie se codifica 251 .

8.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea ***copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan*** (TS și TN). Următoarele asertjuni merita luate în considerare în scopul maximizării beneficiului terapeutic: • diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși) • introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

Aceasta indicatie se codifica 865.

1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu ***insuficiența renală cronică*** cu condiția să aibă:

• talie ≤ - 2DS • viteza de crestere mai mica de -2DS/an • status nutritjonal optim • anomaliiile metabolice minimizezate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializati • terapia steroidă redusă la minim. In timpul terapiei este obligatoriu:

- Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim - Corectarea anemiei - Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l) - Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori fata de limita superioară

pentru varsta, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2-4) - Administrare de derivati de vit D

Aceasta indicatie se codifica 251.

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

Această indicație se codifică 261

1.5. Considerații tehnice

- Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta , 1989. (vezi anexe)
- Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.
- Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus
- DS talie medie parentală = $[(DS \text{ talie mama} + DS \text{ talie tata})/2] \times 0.72$

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu rhGH (* evaluări nu mai vechi de 3 luni,

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

- criterii antropometrice * - radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă **; - dozare IGF I *; - dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1) **. - biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină * - dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene * ; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*. - imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale ** (la pacienții de la punctul 1.1). - 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 STATORALĂ

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, pacienți 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 STATORALĂ

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), apariția stopului statural (idem) sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

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

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, Constanta, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timisoara) numit de către manageri *evaluator*. Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametrii:

- *auxologici - de laborator* (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente); - *clinic* (efecte adverse). Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

Criterii de apreciere a eficacității 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.

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 Conduita față de pacienți 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

Procedura de avizare. Dosarul pacientului întocmit de medicul evaluator se depune la casa de asigurări de sănătate la care se află în evidență asiguratul. Avizul de principiu al comisiei de la nivelul casei de asigurări de sănătate se

acordă pentru un an calendaristic, cu obligativitatea reevaluării la 6 luni pentru aprecierea eficacității terapiei. Decizia de avizare/respingere a terapiei propuse se comunică atât pacientului cât și medicului evaluator. Ciclul se repetă.

Prescriptori: medici endocrinologi (si / sau medici nefrologi pentru 1.3 - insuficienta renala cronica) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judetene de Asigurari de Sanatate. Acestia vor asigura supravegherea evolutiei clinice a pacientului, a corectitudinii administrarii si a compliantei intre evaluari.

ANEXA 37

DCI ACIDUM CLODRONICUM

I. Indicații:

- Tratamentul leziunilor osteolitice, hipercalcemiei și durerii osoase asociate cu metastaze osoase la pacienții cu cancer de sân.
- Tratament de întreținere în hipercalcemia neoplazică.
- Tratamentul leziunilor osteolitice, hipercalcemiei și durerii osoase asociate cu metastaze osoase la pacienții cu mielom multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

- 300 mg în perfuzie de 250/ 500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 ore sau 4 ore în mielomul multiplu.
- 1600 mg p.o. zilnic

Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

ANEXA 38

DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50mg.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6mg/6ml.

Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumora cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg. în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie să fie corelate cu nivelul calciului plasmatic.

Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2mg/h în volum de 500ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

ANEXA 39

ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicații:

Metastaze osoase consecutive cancerului de san.

Tratament de întreținere in hipercalcemia din cancerule refractare la terapia antineoplazica.

Mielomul multiplu.

II. Doze si mod de administrare:

60 - 90 mg. în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2-4 ore .

Dozele administrate trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 saptamani.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicala; hematologie.

B. OSTEOGENEZA IMPERFECTA

I. Definiția afecțiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

In România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticele Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagen de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică a oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corecteze diformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;

- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;

- bisfosfonați, care prin împiedecarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;

- chirurgia, care tratează fracturile și corectează diformitățile

IV. Tratamentul cu Bisfosfonați

Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum**, în administrare ciclică

Criteria de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- diformități osoase severe,

- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criteria de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D – tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de Vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 – 4 luni, timp de 2 – 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 – 4 luni, timp de 2 – 4 ani,
- adulți, 60mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe baza:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică – dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza ne depășind 12mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medical de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

ANEXA 40

ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți cu tumori maligne avansate, cu implicare osoasă.

Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori.

II. Doze si mod de administrare:

4 mg în perfuzie de 250/ 500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute

Dozele administrata trebuiesc corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 saptamani.

Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicala; hematologie

ANEXA 41

DCI ACITRETINUM

- I. **Definitia afecțiunii:** afecțiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).
- II. **Stadializarea afecțiunii:** nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.
- III. **Criterii de includere** (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc) :
 - a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
 - b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi anexa)
 - c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează
- IV. **Tratament** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)
 - a. Pentru adulți doza de inițiere este de 30-75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10-50 mg/zi pentru 2 luni
 - b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi
 - c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog
- V. **Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)
 - a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial
 - b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, indurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A
 - c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)
- VI. **Criterii de excludere** din tratament :
 - Apariția de reacții adverse
 - Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
 - Pacient non-compliant – neprezentare la vizitele de monitorizare
- VII. **Reluare tratament** (condiții) – nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog
- VIII. **Prescriptori:** medicul de specialitate dermatologie/venerologie

ANEXA 42

DCI ATOMOXETINUM

I. Definitia afectiunii

Tulburari hiperkinetice si de deficit atentional sunt un sindrom distinct de tulburari psihice cu debut inainte de 5 ani, cu durata indelungata, ce afecteaza predominant sexul masculin. Afectarea atentiei si hiperactivitatea sunt excesive pentru virsta. Afectarea atentiei include dificultati de concentrare, dispersia atentiei, intreruperea prematura a activitatilor si trecerea catre altele, Se impleteste cu hiperactivitatea, miscarea excesiva, incapacitatea de control in situatii structurate, desinhibitie, impulsivitate, dificultati scolare.

II. Stadializarea afectiunii

Debut timpuriu cu evolutie relativ constanta dealungul copilariei, o oarecare tendinta de diminuare a hiperactivitatii dupa adolescenta cu mentinerea frecventa a tulburarilor de atentie in perioada de adult. Se pot adauga tulburarea de opozitie, tulburari de adaptare scolara, tulburari de conduita.

III. Criterii de includere

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

IV. Tratament

Medicatie specifica sindromului respectiv.

Perioada de tratament, cu medicatie specifica dupa virsta de 6 ani in continuare.

dealungul copilariei si in adolescenta, pe lungi perioade cu pauze in raport de reducerea simptomatologiei, de obicei dupa o administrare mai indelungata.

Atomoxetinum – capsule cu eliberare prelungita in doze de 0,8-1,2mg/kg/zi . Initierea se face cu doza de 0,5mg/kg/zi timp de 7 zile Evaluarea terapiei se face dupa o saptamina. Se creste doza pina se ajunge la 0,8—1,2mg/kg/zi.

Doza se individualizeaza in functie de responsenta terapeutica.

V. Monitorizarea tratamentului

Parametrii care se evalueaza

- Starea clinica
- Eficienta terapeutica
- Evolutia starii somatice

VI. Criterii de excludere

- Non-respondenta la preparat ;
- Intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse) ;
- Non-complianta terapeutica;
- Inlocuirea preparatului se poate face cu metilfenidat. Schimbarea preparatului va fi efectuata de psihiatrul care dispensarizeaza pacientul in functie de raspunsul la tratament, reactii adverse.

VII. Reluarea tratamentului

Medicamentul se reia dupa perioade de pauza terapeutica, in situatii de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultatilor de adaptare sociala.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatile psihiatrie si psihiatrie pediatrică.

ANEXA 43

DCI METHYLFENIDATUM

I. Definitia afectiunii

Tulburari hiperkinetice si de deficit atentional sunt un sindrom distinct de tulburari psihice cu debut inainte de 5 ani, cu durata indelungata, ce afecteaza predominant sexul masculin. Afectarea atentiei si hiperactivitatea sunt excesive pentru virsta. Afectarea atentiei include dificultati de concentrare, dispersia atentiei, intreruperea prematura a activitatilor si trecerea catre altele. Se impleteste cu hiperactivitatea, miscarea excesiva, incapacitatea de control in situatii structurate, dezinhibitie, impulsivitate, dificultati scolare.

II. Stadializarea afectiunii

Debut timpuriu cu evolutie relativ constanta de-a lungul copilariei, o oarecare tendinta de diminuare a hiperactivitatii dupa adolescenta cu mentinerea frecventa a tulburarilor de atentie in perioada de adult. Se pot adauga tulburarea de opozitie, tulburari de adaptare scolara, tulburari de conduita.

III. Criterii de includere

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

IV. Tratament

Medicatie specifica sindromului respectiv.

Perioada de tratament, cu medicatie specifica dupa virsta de 6 ani in continuare de-a lungul copilariei si in adolescenta, pe lungi perioade, cu pauze in raport de reducerea simptomatologiei, de obicei dupa o administrare mai indelungata.

Metilfenidatum – comprimate filmate cu eliberare prelungita in doze de 1,5-2mg/kg/zi. Initierea se face cu doza minima de 18 mg. Evaluarea terapiei se face dupa o saptamina. Cresterea dozei se face cu 18 mg.

Doza se individualizeaza in functie de respondenta terapeutica.

V. Monitorizarea tratamentului

Parametrii care se evalueaza:

- Starea clinica
- Eficienta terapeutica
- Evolutia starii somatice

VI. Criterii de excludere:

- Non-respondenta la preparat;
- Intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse);
- Non-complianta terapeutica;

- Inlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuata de psihiatrul care dispensarizeaza pacientul in functie de raspunsul la tratament, reactii adverse.

VII . Reluarea tratamentului

Medicamentul se reia dupa perioade de pauza terapeutica, in situatii de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultatilor de adaptare sociala.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatile psihiatrie si psihiatrie pediatrică.

ANEXA 44

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

Neupro 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 platură, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice platurile la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt platură 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 eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficientă o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă 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 eficiente, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

La unii pacienți poate fi eficientă o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficientă 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 platuri pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui platură de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

Prescriptori

Initierea tratamentului se va face de catre medicii neurologi iar continuarea se va face de catre medicii de familie.

ANEXA 45 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 cancerurile 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.

Simptomatologia tipică a pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic constă în: PSA crescut, anomalii 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 în stadii avansate (T3 și T4).

Recomandările terapeutice actuale pentru aceste stadii evolutive ale cancerului de prostată constau în:

- stadiul T3: radioterapie convențională (externă), analogi LHRH, antiandrogeni (în monoterapie / asociere)
- stadiul T4: asocieri de radioterapie convențională (externă), analogi LHRH, antiandrogeni; chimioterapie

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

Acetatul de leuprorelină este o opțiune terapeutică modernă, eficientă și bine tolerată pentru cancerul de prostată în stadii avansate.

În cancerul de prostată local avansat, Lucrin Depot are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora. Terapia de deprivare androgenică cu acetat de leuprorelină reprezintă o alternativă valoroasă la modalitățile tradiționale de deprivare androgenică deoarece creează o valoare pozitivă pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat/metastatic prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Lucrin Depot și-a demonstrat eficacitatea în toate etapele terapeutice ale cancerului de prostată local avansat / metastatic: terapie de deprivare androgenică primară, neoadjuvantă / adjuvantă sau paliativă.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Lucrin Depot 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 Lucrin Depot 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 Lucrin Depot 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 două forme de prezentare: 3,75 mg (administrare lunară) și 11,25 mg (administrare trimestrială). Răspunsul clinic – biologic și tolerabilitatea terapiei cu Lucrin Depot 11,25 mg sunt comparabile cu forma cu administrare lunară. De asemenea, administrarea trimestrială a Lucrin Depot 11,25 mg 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 recente evidențiază faptul că Lucrin Depot are o eficacitate și un profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

Sunt de remarcat câteva tendințe terapeutice actuale, nestatuate încă în ghidurile de tratament pentru cancerul de prostată dar impuse de manieră crescândă în practica medicală:

1. Utilizarea pe scară largă a terapiei de deprivare androgenică (analogi LHRH ± antiandrogeni) în terapia cancerului de prostată localizat (date CaPSURE disponibile pentru SUA; date J-CaP din Japonia care arată că 45,9% dintre pacienții cu cancer de prostată în stadiu T1-T3 sunt tratați de primă intenție prin metode de castrare chimică).
2. Utilizarea din ce în ce mai frecventă a terapiei de deprivare androgenică primară la pacienții cu risc scăzut / intermediar ce asociază patologie cardiovasculară și/sau diabet zaharat (date CaPSURE și SEER-Medicare).

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, Lucrin Depot 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 abalția ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

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

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate la care se intenționează terapie de deprivare androgenică primară 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 în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă / adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar / crescut și prostate mari (>60 cm³), ca terapie neoadjuvantă anterior brahiterapiei
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc crescut, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.

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

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, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric
- explorări radiologice: ultrasonografie transrectală (pentru evaluarea dimensiunilor și formei tumorale, structurii glandulare și posibilei invazii capsulare / a veziculelor seminale) și radiografie toracică

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

Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvieni poate fi confirmată doar prin biopsie (laparoscopie / chirurgie deschisă) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase, dacă tumora este slab diferențiată sau PSA > 10 mg/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. de către medicul specialist oncolog.

V.

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

1. terapie de deprivare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 2 ani

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

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superior sub tratament comparativ cu lipsa acestuia

3. terapie neoadjuvantă / adjuvantă radioterapiei convenționale la pacienții cu cancer de prostată în stadii local avansate:

3.a. pacienți cu risc intermediar, definiți prin risc de afectare ganglionară > 15% sau “bulky disease” (formațiune tumorală mare / > 50% biopsii pozitive / stadiu T3):

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 2 luni anterior radioterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia

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

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 2 luni anterior radioterapiei și continuat timp de 2 ani după inițierea acesteia

4. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar / crescut și prostate mari (> 60 cm³), ca terapie neoadjuvantă anterior brahiterapiei:

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, inițiată cu circa 4 luni (3,7-4,7 luni) anterior brahiterapiei

5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc crescut, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:

acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 2-3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de 6 luni după inițierea acesteia

**6. pacienți cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (scor Gleason 8-10 sau timp de dublare a PSA ≤ 12 luni):
acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 2 ani**

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* sau *terapie combinată* cu antiandrogeni (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

- A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2-3 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic
- B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 4 luni – recomandat pentru pacienții cu boală metastatică, în vederea prelungirii perioadei de supraviețuire.

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 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total 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:
 - a. 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: Medici din specialitatea oncologie medicală

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 criteriile 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 endometriozei 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 levonogestrel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină (Lucrin Depot) este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea ovariană (“flare-up” estrogenic) urmată de fenomene de “downregulation” a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării 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 obligatorii pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstruelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasonografie pelviană
- D. Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină

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 indeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

VI. 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 peste 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.

III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENTELOR ÎN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINĂ

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor 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 nedagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie

ANEXA 46 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, LA 10,8 mg, implant)

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, LA 10,8 mg implant):
 - 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, LA 10,8 mg, implant :

- **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, conditiile 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
- se injectează subcutanat o doză goserelin LA, 10,8 mg implant 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, LA 10,8 mg implant:

În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată 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, LA 10,8 mg implant RCP)

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 urmasorii 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 LA 10,8 mg implant:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină,

triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

G. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicala

B. ENDOMETRIOZA

A. Definitia afectiunii:

- Endometrioză

B. Stadializarea afectiunii:

- Endometrioză 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

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 ... luni de tratament, apoi ori de cate ori este necesar, in functie de evolutia bolii.

E.Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicatii:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre

excipienți.

- Sarcină.
- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

- Co-morbiditati: 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 (conditii)** – Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

G. **Prescriptori:** medici din specialitatea obstetrica - ginecologie

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce 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 precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce 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 precoce 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 precoce, 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 precoce 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 precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce 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 precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. Deasemeni se adresează și pubertății precoce datorate hamatomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze

organice cerebrale, numai daca dupa rezolvarea etiologica procesul de maturizare precoce persista.

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.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

I. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatica stabilit astfel:

1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- 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 testicuilor (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 dipherelin > 6 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrare diphereline solubil > 60 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană mai mare de 1,8 ml sau lungimea uterului > 34 mm sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (foliculi mai mari de 4 mm, mai multi de 6)

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 precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea

etiologică - sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5-13 ani la momentul diagnosticării.

II. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatiche crescute de LH, FSH, estradiol / testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

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

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinina
- 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.

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 precoce, 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.

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 (Diphereline).

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 doze de 3,75 mg la copii cu greutate > 30 kg, respectiv 1,88 mg la copii cu greutate < 30 kg (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN (DIPHERELINE)

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

3. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 3 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:

La inițierea terapiei cu triptorelin avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru **1 an** de tratament cu doza de 1,88, respectiv 3,75 mg la 26 - 28 de zile.

a) În caz pozitiv medicul evaluator emite scrisoare medicala de implementare pentru 3 luni de tratament prin medicul de familie la care este arondat pacientul. După 3 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

b) Dacă medicul evaluator constată la una din evaluări apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite *imediat* Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic după 1 an și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorie. Reavizarea terapiei pentru următorul an se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE

Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;

Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

Compliance scăzută la tratament și monitorizare;

Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

Talia adulta estimată este acceptabilă (în range-ul taliei tinta genetice)

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 de către medicul de familie, pe bază de scrisoare medicală, în doza și durata indicată de specialist.

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 clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

Stadiul I – Endometrioza minoră

Stadiul II – Endometrioza ușoară

Stadiul III – Endometrioza moderată

Stadiul IV – Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonisti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelina

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampile menstruale pot începe înainte de menstruație, persista mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):

- sangerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în 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 – confirmare histologica

II. Schema de tratament cu triptorelina

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabilă i.m. cu eliberare prelungită *Diphereline 3,75 mg* intramuscular) la fiecare 4 săptămâni, 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 de principiu al CJAS / CASMB va fi dat pentru **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 CJAS / CASMB decizia de intrerupere a terapiei.

Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

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: TGO, TGP, ALP, 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 Testosteronului la nivelul de castrare ($T < 5\text{ng/ml}$);
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucograma;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

III. Procedura de avizare a terapiei:

La initierea terapiei cu triptorelin avizul de principiu al CJAS / CASMB va fi dat pe 1 an de tratament, cu dozele de 3,75mg triptorelin la 28 de zile sau 11,25mg triptorelin la 3 luni.

a. In caz de avizare a initierii tratamentului, medicul evaluator prescrie medicamentul pentru 28 de zile (pentru Triptorelina 3,75mg) sau pentru 3 luni (pentru Triptorelina 11,25mg).

b. Daca medicul evaluator constata la una din evaluari aparitia unor *reactii adverse majore* la tratamentul cu triptorelin sau *lipsa de complianta a pacientului la terapie/monitorizare* va transmite imediat CJAS / CASMB decizia de intrerupere a terapiei.

IV. 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 profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabilă i.m. cu eliberare prelungită *Triptorelin 3,75 mg* intramuscular), care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).
- doza recomandată este de 11,25 mg triptorelin (un flacon cu liofilizat pentru suspensie injectabilă i.m. cu eliberare prelungită *Triptorelin 11,25 mg* intramuscular), care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

V. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelina

- Reactii adverse grave;
- Lipsa eficacitatii clinice si paraclinice.

VI. 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.

Reacții adverse

La bărbat

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau paretezii 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.

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.

Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate la animale nu au demonstrat o toxicitate specifică. Efectele observate sunt legate de acțiunea farmacologică a produsului asupra sistemului endocrin.

Resorbția produsului este completă în maxim 40-45 zile.

VII. Medici prescriptori: medici specialisti oncologie medicala; medici specialisti oncologie - radioterapie