

# ORDIN ADMINISTRATIE PUBLICA 361/2014

*Vigoare*

**Emitent: Ministerul Sanatatii**  
**Domenii: Sanatate**

**M.O. 255/2014**

Ordin privind modificarea si completarea Ordinului ministrului sanatatii publice si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor (include si Monitorul Oficial al Romaniei, Partea I, nr. 255 bis in afara abonamentului)

M.Of.Nr.255 din 8 aprilie 2014  
M.Of.Nr.255 Bis din 8 aprilie 2014

**MINISTERUL SANATATII**  
Nr. 361 din 2 aprilie 2014

**CASA NATIONALA DE ASIGURARI DE SANATATE**  
Nr. 238 din 4 aprilie 2014

## ORDIN

**privind modificarea si completarea Ordinului ministrului sanatatii publice si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internationale prevazute in Lista cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, aprobata prin Hotararea Guvernului nr. 720/2008**

Avand in vedere:

- Referatul de aprobare al Ministerului Sanatatii nr. N.B. 1.275/14 si al Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. DG 517 din 4 aprilie 2014;  
- art. 4 din Hotararea Guvernului [nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, cu modificarile si completarile ulterioare, in temeiul dispozitiilor art. 281 alin. (2) din Legea [nr. 95/2006](#) privind reforma in domeniul sanatatii, cu modificarile si completarile ulterioare, ale art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, aprobat prin Hotararea Guvernului [nr. 972/2006](#), cu modificarile si completarile ulterioare, si ale art. 7 alin. (4) din Hotararea Guvernului [nr. 144/2010](#) privind organizarea si functionarea Ministerului Sanatatii, cu modificarile si completarile ulterioare,

**ministrul sanatatii si presedintele Casei Nationale de Asigurari de Sanatate** emit urmatorul ordin:

**Art. I.** - Ordinul ministrului sanatatii publice si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate [nr. 1.301/500/2008](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internationale prevazute in Lista cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, aprobata prin Hotararea Guvernului [nr. 720/2008](#), publicat in Monitorul Oficial al Romaniei, Partea I, nr. 531 si 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificarile si completarile ulterioare, se modifica si se completeaza dupa cum urmeaza:

**1. Articolul 5 se modifica dupa cum urmeaza:**

**Art. 5.** - Prescrierea, eliberarea si decontarea medicamentelor corespunzatoare denumirilor comune internationale prevazute in Lista cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, aprobata prin Hotararea Guvernului [nr. 720/2008](#), cu modificarile si completarile

ulterioare, in baza protocoalelor terapeutice, se realizeaza dupa cum urmeaza:

a) in conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind conditiile acordarii asistentei medicale in cadrul sistemului de asigurari sociale de sanatate, aprobat prin hotarare a Guvernului, si ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind conditiile acordarii asistentei medicale in cadrul sistemului de asigurari sociale de sanatate, aprobate prin ordin al ministrului sanatatii si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, pentru denumirile comune internationale cuprinse in lista mentionata mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) in sublista A, (\*\*), (\*\*\*) si (\*\*\*\*) in sublista B, (\*\*), (\*\*\*) si (\*\*\*\*) in sectiunea C1 a sublistei C si (\*\*) in sectiunea C3 a sublistei C;

b) in conformitate cu prevederile Hotararii Guvernului pentru aprobarea programelor nationale de sanatate si ale Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate, aprobate prin ordin al ministrului sanatatii si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, pentru denumirile comune internationale cuprinse in lista mentionata mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) si (\*\*\*\*) in sectiunea C2 a sublistei C.

## **2. Anexa nr. 1 se modifica si se completeaza dupa cum urmeaza:**

- 1) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 5 cod (A005E) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 1.
- 2) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 16 cod (A021E) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 2.
- 3) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 27 cod (AE01E) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 3.
- 4) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 42 cod (C003I) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 4.
- 5) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 49 cod (G001C) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 5.
- 6) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 62 cod (H005E) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 6.
- 7) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 63 cod (H006C) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 7.
- 8) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 84 cod (L008C) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 8.
- 9) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 85 cod (L012C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 9.
- 10) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 97 cod (L031C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 10.
- 11) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 98 cod (L032C) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 11.
- 12) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 101 cod (L035C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 12.
- 13) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 103 cod (L038C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 13.
- 14) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 107 cod (L042C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 14.
- 15) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 111 cod (L046C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 15.
- 16) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 113 cod (L048C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 16.
- 17) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 116 cod (LB01B) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 17.
- 18) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 120 cod (M003M) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 18.
- 19) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 121 cod (N001F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 19.
- 20) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 123 cod (N003F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 20.
- 21) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 124 cod (N004F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 21.
- 22) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 125 cod (N005F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 22.
- 23) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 126 cod (N006F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 23.
- 24) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 127 cod (N007F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 24.
- 25) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 129 cod (N009F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 25.

- 26) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 130 cod (N010F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 26.
- 27) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 131 cod (N011F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 27.
- 28) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 132 cod (N012F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 28.
- 29) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 133 cod (N013F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 29.
- 30) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 134 cod (N014F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 30.
- 31) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 135 cod (N015F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 31.
- 32) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 136 cod (N016F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 32.
- 33) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 137 cod (N017F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 33.
- 34) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 138 cod (N018F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 34.
- 35) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 139 cod (N019F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 35.
- 36) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 140 cod (N020G) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 36.
- 37) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 141 cod (N021G) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 37.
- 38) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 142 cod (N022G) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 38.
- 39) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 145 cod (N026F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 39.
- 40) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 155 cod (H006E) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 40.
- 41) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 156 cod (L001C) se modifica si se inlocuieste conform anexei nr. 41.
- 42) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 157 cod (L002C) se modifica si se completeaza potrivit anexei nr. 42
- 43) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 161 cod (N0020F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 43.
- 44) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 162 cod (N0021F) se modifica si se inlocuieste potrivit anexei nr. 44.
- 45) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 163 cod (N0026G) se modifica si se inlocuieste conform anexei nr. 45.
- 46) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 164 cod (L039C) se modifica si se inlocuieste conform anexei nr. 46.
- 47) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 165 cod (L040C) se modifica si se inlocuieste conform anexei nr. 47.
- 48) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 166 cod (L047E) se modifica si se inlocuieste conform anexei nr. 48.
- 49) Dupa pozitia nr. 166 se introduce o noua pozitie, pozitia nr. 167 cod (N020F), conform anexei nr. 49.
- 50) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 65 cod (H009E) se abroga.
- 51) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 86 cod (L013E) se abroga.
- 52) Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 119 cod (M002Q) se abroga.
- Art. II.** - Directiile de specialitate ale Ministerului Sanatatii, Casa Nationala de Asigurari de Sanatate, directiile de sanatate publica, casele de asigurari de sanatate si furnizorii de servicii medicale vor duce la indeplinire prevederile prezentului ordin.
- Art. III.** - Anexele nr. 1-49\*) fac parte integranta din prezentul ordin.

\*) Anexele nr. 1-49 se publica in Monitorul Oficial al Romaniei, Partea I, nr. 255 bis, care se poate achizitiona de la Centrul pentru relatii cu publicul al Regiei Autonome „Monitorul Oficial”, Bucuresti, sos. Panduri nr. 1.

**Art. IV.** - Prezentul ordin se publica in Monitorul Oficial al Romaniei, Partea I.  
Ministrul sanatatii,  
**Nicolae Banicioiu**

p. Presedintele Casei Nationale

Anexele nr. 1-49 la Ordinul ministrului sanatatii si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 361/238/2014 privind modificarea si completarea Ordinului ministrului sanatatii publice si al presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internationale prevazute in Lista cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, aprobata prin Hotararea Guvernului nr. 720/2008, din 02.04.2014

**ANEXA Nr. 1**

**Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 5, cod (A005E), DCI PARICALCITOLUM**

**1. Indicatii**

Paricalcitolum este recomandat in:

**1.** BCR stadiile 3-5 (eRFG < 60 mL/min) fara tratament prin dializa, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de doua ori fata de limita superioara a valorilor normale ale laboratorului, dupa corectarea calcemiei, fosfatemiei si/sau a carentei/deficientei de vitamina D [25 (OH)D serica > 30 ng/mL, in cazul in care determinarea vitaminei D se poate realiza].

**2.** BCR stadiul 5 tratat prin dializa, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioara a valorii normale a laboratorului)\* care persista sub tratament cu derivati activi neselectivi ai vitaminei D si optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dieta, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

\* Acest criteriu nu se aplica bolnavilor ajunsi in stadiul 5, care erau deja tratati cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

**3.** Alegerea medicamentului pentru initierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influentata de calcemie, fosfatemie si alte aspecte ale tulburarilor metabolismului mineral si osos:

- la majoritatea pacientilor care au indicatie de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivatii neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima optiune, din cauza costului mai redus;

- tratamentul poate fi initiat cu derivati selectivi (paricalcitolum) in cazurile cu tendinta la hipercalcemie si hiperfosfatemie, cu calcificari vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotica.

**2. Tratament**

Obiectivul tratamentului

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

Doze

Doza de initiere:

**1.** BCR stadiile 3-5 (eRFG < 60 mL/min) fara tratament prin dializa:

**a.** iPTH > 500 pg/mL: 21 µg/zi sau 41 µg x 3/saptamana;

**b.** iPTH ≤ 500 pg/mL: 11 µg/zi sau 21 µg x 3/saptamana.

**2.** BCR stadiul 5 hemodializa, pe cale intravenoasa (bolus, la sedinta de hemodializa):

**a.** raportat la greutatea corporala: 0,04-0,11 µg/kg x 3/saptamana, sau

**b.** raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza in 1 µg) x 3 pe saptamana. Doza iPTH/120 este preferabila, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioara a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul aparitiei hipercalcemiei si hiperfosfatemiei;

**3.** BCR stadiul 5 dializa peritoneala, pe cale orala:

**a.** raportat la greutatea corporala: 0,04-0,11 µg/kg x 3/saptamana, sau

**b.** raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza in 1 µg) x 3/saptamana.

Ajustarea dozei:

**1.** BCR stadiile 3-5 (eRFG < 60 mL/min) fara tratament prin dializa, la 2-4 saptamani interval in faza de initiere a terapiei si, apoi, trimestrial in functie de iPTH seric:

**a.** daca scade cu 30-60% din valoarea precedenta initierii terapiei - se mentine aceeasi doza;

**b.** daca scade cu < 30% - se creste doza cu 11 µg/zi sau cu 21 µg x 3/saptamana;  
**c.** daca scade cu > 60% - se reduce doza cu 11 µg/zi sau cu 21 µg x 3/saptamana; La bolnavii care erau pe doza minima, este indicata cresterea frecventei intre administrari (aceeasi doza la doua zile interval), astfel incat doza saptamanala sa fie cu 50% mai mica;  
**d.** daca scade sub sub limita inferioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se intrerupe temporar administrarea paricalcitolum si se repeta dozarea iPTH peste 4 saptamani. Paricalcitolum poate fi reluat in doza redusa cu 30% daca iPTH creste din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minima, este indicata cresterea frecventei intre administrari (aceeasi doza la doua zile interval).

**2.** BCR stadiul 5 dializa, in functie de nivelul iPTH seric:

**a.** daca scade cu 30-60% din valoarea precedenta initierii terapiei - se mentine aceeasi doza;

**b.** daca scade cu < 30% - se creste doza cu 0,041 µg/kg la fiecare administrare pana se obtine reducerea iPTH cu 30%, fara a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maxima indicata este 161 µg x 3/saptamana;

**c.** daca scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,041 µg/kg la fiecare administrare;

**d.** daca scade sub 3 x limita superioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se intrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetata dupa 4 saptamani, iar in cazul cresterii peste 7 x limita superioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluata in doza redusa cu 50%.

Intreruperea administrarii

Este recomandata:

**1.** in BCR stadiile 3-5 (eRFG < 60 mL/min) fara tratament prin dializa:

**a.** iPTH seric scade sub limita inferioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;

**b.** calcemia totala sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

**c.** fosfatemia creste persistent peste valorile normale ale laboratorului;

**d.** este atins obiectivul terapeutic definit drept mentinerea constanta a iPTH seric intre limitele de referinta normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

**2.** in BCR stadiul 5 dializa cand:

**a.** iPTH seric sub 3 x limita superioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);

**b.** calcemia totala sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;

**c.** fosfatemia creste persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);

**d.** apar dovezi de boala osoasa dinamica sau intoxicatie cu aluminiu;

**e.** absenta raspunsului terapeutic definita prin:

**i.** persistenta iPTH peste peste 10 x limita superioara a valorii normale a laboratorului dupa ajustarea corecta a dozelor de paricalcitolum si utilizarea adecvata a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

**ii.** aparitia complicatiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi in os patologic, ruptura tendonului muschiului cvadriceps, calcificari metastatice).

In toate cazurile de intrerupere a administrarii din cauza aparitiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scaderii excesive a iPTH seric este recomandata monitorizare (repetarea determinarilor dupa 4 saptamani). Daca valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizeaza si iPTH creste din nou peste 7 x limita superioara a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluata in doza redusa cu 50%.

Monitorizare

**1.** in BCR stadiile 3-5 (eRFG < 60 mL/min) fara tratament prin dializa:

**a.** calcemie (calcemia totala sau calciu ionic seric masurat direct cu electrod specific) - bilunar in prima luna, lunar in primele 3 luni ale terapiei de intretinere si, apoi, trimestrial;

**b.** fosfatemie - bilunar in prima luna, lunar pana la 3 luni si, apoi, trimestrial;

**c.** iPTH seric - la 1 luna dupa initierea terapiei si, apoi, trimestrial;

**3.** in BCR stadiul 5 dializa:

**a.** calcemie (calcemia totala sau calciu ionic seric masurat direct cu electrod specific) - bilunar in prima luna, lunar in primele 3 luni ale terapiei de intretinere si, apoi, trimestrial;

**b.** fosfatemie - bilunar in prima luna, lunar pana la 3 luni si, apoi, trimestrial;

**c.** iPTH seric - la 1 luna dupa initierea terapiei si, apoi, trimestrial;

**e.** aluminemie - in cazul aparitiei semnelor de boala osoasa dinamica si la pacientii tratati prelungit cu saruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfati semestrial.

**3.** Prescriptori

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 16,  
cod (A021E), DCI ACIDUMTIOCTICUM (ALFA -LIPOICUM)

**I. Criterii de includere in tratamentul specific:**

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburarilor senzitive din polineuropatia diabetica.

**II. Doze si mod de administrare**

La adulti, in cazul tulburarilor senzitive din polineuropatie diabetica, doza recomandata este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul si durata de administrare

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

(Deoarece acidul alfa-lipoic interactioneaza cu alimentele, se recomanda administrarea medicamentului a jeun, pentru a imbunatati absorbtia).

Deoarece polineuropatia diabetica este o boala cronica, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecarui caz trebuie sa apartina medicului care trateaza pacientul.

**III. Contraindicatii**

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacientii cu hipersensibilitate cunoscuta la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipientii produsului.

**IV. Attentionari si precautii speciale**

La copii si adolescenti nu se recomanda tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu exista experienta clinica pentru aceste grupe de varsta. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranta administrarii acidului alfa-lipoic in timpul sarcinii, se recomanda ca pacienta, dupa aparitia sarcinii, sa nu continue sa utilizeze acidul alfa-lipoic decat la recomandarea medicului. Nu se cunoaste daca acidul alfa-lipoic se excreta in laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodata in timpul alaptarii.

Interactiuni cu alte produse medicamentoase, alte interactiuni

Nu se poate exclude faptul ca administrarea concomitenta a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei si antidiabeticelor orale de scadere a glicemiei crescute, poate fi potentat. De aceea, se recomanda un control glicemic repetat, mai ales la inceputul terapiei cu acid alfa-lipoic. In cazuri izolate, poate fi necesara scaderea dozei de insulina, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita aparitia hipoglicemiilor.

In timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic si metabolitii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

**V. Reactii adverse**

Pana in prezent nu s-au raportat reactii adverse dupa administrarea de preparate medicamentoase care contin acid alfa-lipoic. Totusi, reactiile adverse care sunt cunoscute ca apar dupa administrare intravenoasa nu poate fi exclusa cu certitudine in relatia administrarii acestor comprimate filmate. Ocazional, dupa administrarea rapida in perfuzie pot sa apara cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de punctie sau sistemic, pot sa apara reactii alergice cu urticarie si eruptii cutanate locale sau chiar soc. In cazuri izolate, dupa administrarea intravenoasa a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpura si trombocitopatii. In cazuri izolate, datorita cresterii utilizarii glucozei, pot sa apara hipoglicemii.

**VI. PRESCRIPTORI**

Initierea terapiei se face de catre medicii din specialitatea diabet zaharat, nutritie si boli metabolice si/sau medici cu competenta/atestat in diabet si/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face si de catre medicii de familie in doza si pe durata recomandata in scrisoarea medicala.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COMBINATII (cod ATC: B03BA51 si A11DBN1)

Se modifica:

#### **VI. PRESCRIPTORI**

Initierea se face de catre medicii in specialitatea diabet zaharat nutritie si boli metabolice si/sau medicii cu competenta/atestat in diabet; continuarea se poate face si de catre medicii de familie, in doza si pe durata recomandata in scrisoarea medicala.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU ACIDUM TIOCTICUM (ALFA - LIPOICUM)

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

Acidul alfa-lipoic este indicat pentru tratamentul tulburarilor senzitive din polineuropatia diabetica.

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

La adulti, in cazul tulburarilor senzitive din polineuropatie diabetica, doza recomandata este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul si durata de administrare

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

(Deoarece acidul alfa-lipoic interactioneaza cu alimentele, se recomanda administrarea medicamentului a jeun, pentru a imbunatati absorbtia).

Deoarece polineuropatia diabetica este o boala cronica, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecarui caz trebuie sa apartina medicului care trateaza pacientul.

#### **III. Contraindicatii**

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacientii cu hipersensibilitate cunoscuta la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipientii produsului.

#### **IV. Attentionari si precautii speciale**

La copii si adolescenti nu se recomanda tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu exista experienta clinica pentru aceste grupe de varsta. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranta administrarii acidului alfa-lipoic in timpul sarcinii, se recomanda ca pacienta, dupa aparitia sarcinii, sa nu continue sa utilizeze acidul alfa-lipoic decat la recomandarea medicului. Nu se cunoaste daca acidul alfa-lipoic se excreta in laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodata in timpul alaptarii.

Interactiuni cu alte produse medicamentoase, alte interactiuni

Nu se poate exclude faptul ca administrarea concomitenta a acidului alfa-lipoic poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei si antidiabeticelor orale de scadere a glicemiei crescute, poate fi potentat. De aceea, se recomanda un control glicemic repetat, mai ales la inceputul terapiei cu acid alfa-lipoic. In cazuri izolate, poate fi necesara scaderea dozei de insulina, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita aparitia hipoglicemiilor.

In timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic si metabolitii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

#### **V. Reactii adverse**

Pana in prezent nu s-au raportat reactii adverse dupa administrarea de preparate medicamentoase care contin acid alfa-lipoic. Totusi, reactiile adverse care sunt cunoscute ca apar dupa administrare intravenoasa nu poate fi exclusa cu certitudine in relatia administrarii acestor comprimate filmate. Ocazional, dupa administrarea rapida in perfuzie pot sa apara cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de punctie sau sistemic, pot sa apara reactii alergice cu urticarie si eruptii cutanate locale sau chiar soc. In cazuri izolate, dupa administrarea intravenoasa a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpura si trombocitopatii. In cazuri izolate, datorita cresterii utilizarii glucozei, pot sa apara hipoglicemii.

#### **VI. PRESCRIPTORI**

Initierea terapiei se face de catre medicii din specialitatea diabet zaharat, nutritie si boli metabolice si/sau medici cu competenta/atestat in diabet si/sau medici din specialitatea neurologie; continuarea terapiei se poate face si de catre medicii de familie in doza si pe durata recomandata in scrisoarea medicala.

PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU SULODEXIDUM

Se modifica

#### **VI. PRESCRIPTORI**

Initierea tratamentului

Deoarece se adreseaza unei patologii vaste (patologie vasculara cu risc de tromboza) medicii care initiaza tratamentul sunt toti specialistii care diagnosticheaza si trateaza boli vasculare cu risc de tromboza.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de catre medicul de familie. Medicul specialist emite prima reteta, alaturi de scrisoarea medicala, eliberata in conditiile legii, necesara medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 42,  
cod (C003I), DCI IVABRADINUM

**I. INDICATII**

- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulti cu boala coronariana ischemica si ritm sinusal. Ivabradina este indicata:  
la adulti care au intoleranta sau contraindicatie la beta-blocante  
in asociere cu beta-blocante la pacienti insuficient controlati cu o doza optima de beta-blocant si a caror frecventa cardiaca este > 60 bpm.

**II. TRATAMENT**

Tratamentul se incepe cu doza de 2 x 5 mg/zi si in functie de efectul clinic si cel asupra frecventei cardiace (care se recomanda a nu se scadea sub 50 batai/min.), doza se creste la 2 x 7,5 mg/zi.

**III. PRESCRIPTORI**

Tratamentul este initiat de medici cardiologi/medici specialisti de medicina interna si medici de familie.

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 49, cod (G001C), DCI: CABERGOLINUM

**I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM**

1. Categorii de pacienti eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum
  - A. Pacienti cu prolactinoame certificate prin urmatoarele doua criterii:, adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fara sindrom de compresiune optochiasmatica si valori ale prolactinei serice  $\geq 100$  ng/ml sau de > 4X valoarea sup. a normalului pentru sex.
  - B. Pacienti cu prolactinoame rezistente la tratamentul cu bromocriptina - rezistenta fiind definita ca lipsa normalizarii valorilor prolactinei si/sau lipsa scaderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptina in doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.
  - C. Pacienti cu prolactinoame care au dovedit intoleranta (datorita reactiilor adverse) la terapia cu bromocriptina.
  - D. Pacienti cu prolactinoame operate, in conditiile persistentei unui rest tumoral functional.
  - E. Adenoamele cu secretie mixta de GH si prolactina, dovedita prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.
  - F. Pacienti cu acromegalie care nu raspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvanta la acestia.
  - G. Pacienti cu sindrom de tija hipofizara si hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumoraie, infiltrative, vasculare) in regiunea hipotalamo-hipofizara sau postchirurgical sau posttraumatic.
2. Parametrii de evaluare minima si obligatorie pentru initierea tratamentului cu cabergolina (evaluari nu mai vechi de 6 luni):
  - A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestari de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienta hipofizara), certificate obligatoriu de urmatoarele doua criterii:
    - a. Valori ale prolactinei serice bazale  $\geq 100$  ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decat limita superioara a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea; altor cauze de hiperprolactinemie functionala:
      - excluderea unei sarcini in evolutie: anamneza, test de sarcina/dozarea hCG



- medicamentoasa - prin anamneza completa; intreruperea administrarii medicatiei timp de 72 ore ar trebui sa se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficienta tiroidiana sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozari hormonale specifice);
- insuficienta hepatica sau renala severe;
- excluderea prezentei macroprolactinei (dozare PRL dupa prealabila precipitare cu polietilenglicol);

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

**B.** Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicatiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate si a contraindicatii pentru alte terapii (sustinite prin documente anexate).

**3.** Evaluari complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generala: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozari hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
- Ecografie utero-ovariana cu sonda endovaginala/transabdominala (in functie de caz) la femeile de varsta fertila pentru aprecierea statusului reproductiv.
- In cazul macroprolactinoamelor si:
  - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH
  - Ex. oftalmologic: ex. FO, camp vizual - In cazul sd. de compresiune optochiasmatica tratamentul de prima intentie este cel chirurgical, cu exceptia modificarilor minime de camp vizual.
  - Ecografie cardiaca pentru excluderea valvulopatiei.

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

Pacientii eligibili vor fi prioritizati in functie de varsta (avand prioritate cei tineri) si de:

- a)** dimensiunile adenomului si eventuala extensie extraselara, cu exceptia sd. de compresiune optochiasmatica (apreciate prin CT sau RMN si examen oftalmologic).
- b)** existenta insuficientei hipofizare asociate;
- c)** dorinta de conceptie in cazul pacientelor de varsta reproductiva.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTULUI CU PROLACTINOM IN TRATAMENT CU CABERGOLINUM**

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administreaza pe cale orala in doua prize pe saptamana, la interval de 3 zile, cu cresterea progresiva a dozelor pana la obtinerea unui raspuns terapeutic adecvat sau pana la aparitia reactiilor de intoleranta.

Doza initiala este de 2 mg /saptamana, administrate in doua prize la interval de 3 zile, urmand sa se creasca progresiv in functie de controlul simptomatologiei si al secretiei tumorale pana la o doza maxima de 4 mg/saptamana administrata in doua prize.

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani in cazul raspunsului terapeutic adecvat.

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

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE URMARITE IN MONITORIZAREA PACIENTILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor din programul terapeutic cu cabergolina 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.** In primul an de tratament la 3, 6 si 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie si monitorizarea reactiilor adverse la tratament. Evaluarile vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei si in functie de caz a celorlalti tropi hipofizari, ecografia utero-ovariana la femei si dozarea testosteronului la barbati, pentru aprecierea functiei reproductive. Evaluarea imagistica se va face in functie de dimensiuni si de prezenta complicatiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

**B.** Dupa stabilirea dozei de cabergolina care mentin in limite normale valorile prolactinei serice evaluarile hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu exceptia adenoamelor cu extensie extraselara care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

**2.** Criterii de eficacitate terapeutica:

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

Simptomatologie controlata

Valori normale ale prolactinei

Scaderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile initiale

**B.** Criterii de control terapeutic satisfacator:

Simptomatologie controlata

Valori normale ale prolactinei

Scaderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile initiale

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

Simptomatologie controlata

Scaderea valorilor prolactinei dar fara normalizarea lor (cu mentinerea lor  $< 2 \times$  normal)

Dimensiuni constante sau in regresie ale adenomului hipofizar

**3.** Criterii de ineficienta terapeutica:

Mentinerea insuficientei gonadice (clinic si hormonal)

Valori ale PRL  $> 2 \times$  normal

Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

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

- Pacienti cu prolactinoame care nu intrunesc criteriile de eficacitate terapeutica A, B sau C dupa o perioada de tratament de 6 luni cu o doza maxima de 4 mg cabergolinum/saptamana;

- Adenoamele hipofizare cu secretie mixta de GH si PRL care nu au raspuns prin normalizarea valorilor PRL dupa 6 luni de tratament cu cabergolina in doza maxima de 4 mg/saptamana;

- Sarcina aparuta in timpul tratamentului, cu exceptia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putand fi optional inlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)

- Aparitia reactiilor adverse la tratament;

- Valvulopatiile moderate-severe constatate in timpul terapiei cu cabergolina;

- Complianta scazuta la tratament si 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 Nr. 6**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 62,  
cod (H005E), PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE SI GIGANTISM

**I.** Criterii de diagnostic:

**1.** examen clinic endocrinologic: semne si simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremitati in curs de largire si semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienta hipofizara etc.

**2.** determinarea hormonului de crestere (GH) in cursul probei de toleranta orala la glucoza (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacientii diabetici)

**3.** determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinta fata de grupele de varsta si sex din Romania.

**4.** imagistica - rezonanta magnetica nucleara (RMN), tomografie computerizata (CT) hipofizare sau de regiunea suspectata de tumora

**5.** Anatomopatologie cu imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activa se pune pe baza semnelor clinice si se certifica prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml in cursul OGTT si IGF1 crescut pentru varsta si sex (vezi punctul 3 anterior). In cazul pacientilor cu diabet zaharat, in loc de OGTT se calculeaza media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirma acromegalia activa cu risc crescut pentru complicatii.

Aceste cut-offuri nu se aplica la pacientii cu varsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta in functie de stadiul pubertar, varsta si sex.

Exista si cazuri de acromegalie cu discordanta intre GH si IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

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

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidentiaza celulele somatotrope.

## **II. Tratament**

Obiective:

- a. inlaturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecretiei de GH si normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicatiilor pentru a asigura o durata de viata egala cu a populatiei generale.

Metode terapeutice:

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

1. Chirurgia hipofizara transsfenoidala este tratamentul de electie pentru:  
- microadenoamele si macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fara extensie in sinusul cavernos sau osoasa), cu diametrul maxim sub 2 cm  
- atunci cand tumora determina simptome compresive, in absenta contraindicatiilor.  
Chirurgia transfrontala este foarte rar indicata.

In cazul tumorilor de peste 2 cm a caror evolutie locala sau a caror secretie nu poate fi controlata medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizara reprezinta o masura necesara pentru controlul adecvat al bolii.

Complicatiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare si cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea campului vizual, afectarea arterei carotide si epistaxisul (apar la mai putin de 1% dintre pacienti).

Contraindicatiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severa cu insuficienta cardiaca, boala respiratorie severa sau alte afectiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

2. 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 putin de 10% dintre pacienti. Indicatii: - cand pacientul prefera medicatia orala - la pacienti cu nivele mult crescute ale prolactinei si/sau nivele GH si IGF-1 modest crescute - ca terapie aditionala la agonistii de somatostatin la pacientii partial responsivi la o doza maximala, in doza de 2-4 mg/saptamana.

Exista dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolina pe perioade lungi de timp sunt asociate cu aparitia disfunctiilor valvulare cardiace. Desi la pacientii care primesc dozele conventionale din tumorile hipofizare nu s-au gasit valvulopatii, se recomanda ca pacientii sa fie monitorizati prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, etc) - se leaga de subtipurile 2 si 5 de receptori de somatostatin, avand efect antisecretor pentru GH si determinand scaderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenti din punctul de vedere al controlului simptomatologiei si al scaderii hipersecretiei de GH.

Efecte adverse: balonarea si crampele abdominale in primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici si namol biliar dar rar se produce colecistita. Scaderea secretiei de insulina cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienti. Au existat cateva cazuri de pancreatita.

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este indicat la pacientii cu niveluri persistent crescute de GH si IGF-1 in pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau in combinatie cu un agonist de somatostatin.

Efecte adverse: anomalii ale functiei hepatice si cresterea tumorii (< 2 % din pacienti).

3. Radioterapia hipofizara este o metoda de a treia linie terapeutica; este indicata la:  
- pacientii la care nu s-a obtinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie si tratament medicamentos in doza maxima timp de 6 luni.

- pacienti la care nu s-a obtinut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos in doza maxima timp de 6 luni si au contraindicatii la chirurgie

- pacienti cu contraindicatii pentru tratamentul medicamentos

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

Complicatiile radioterapiei: insuficienta hipofizara, nevrita optica, complicatii cerebrovasculare, riscul aparitiei unor tumori secundare.

#### PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicatii:

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

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

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

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

#### III. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

##### 1. Categoriile de pacienti eligibili

Pacientul prezinta acromegalie in evolutie si se incadreaza in una din urmatoarele situatii:

A. Pacienti cu macroadenoame hipofizare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie in sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica,

B. Postoperator, in conditiile mentinerii criteriilor de acromegalie activa, indiferent de marimea tumorii restante.

C. Pacienti operati si iradiati, nevindicati dupa dubla terapie

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

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

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

##### 2. Evaluari pentru initierea tratamentului

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

2.1. Evaluarea minima si obligatorie pentru initierea tratamentului (evaluari nu mai vechi de 6 luni):

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

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

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

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

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

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

**d.** Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselara/cu expansiune extraselara, dimensiuni: diametre maximecranial, transversal.

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

**B.** Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicatiilor (sustinute prin documente anexate), a terapiei urmate si a contraindicatiilor terapeutice (sustinute prin documente anexate).

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

- Biochimie generala: glicemie, hemoglobina glicozilata (la pacientii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina

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

- Ex oftalmologic: FO, camp vizual

- Electrocardiograma (EKG)

- Ecografie colecist

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

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicatiile cardiovasculare

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

- Polisomnografie cu si fara respiratie sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea si tratarea apneei de somn

#### **IV. DOZE**

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

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, potrivit ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru Lanreotidum PR: se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 30 mg, in injectare intramusculara la 14 zile. Daca se obtine un control terapeutic optim se poate inlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. In conditii de eficienta scazuta la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va creste doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

**OCTREOTID (Octreotidum LAR)**

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. In conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacientii insuficient controlati cu doza de Octreotidum 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 ng/l si cu nivele scazute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatina (octreotidum LAR) sau se poate creste intervalul de administrare (Lanreotidum PR sau Autogel) 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):

In 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 glicozilata (la pacientii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, camp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG si analize curente;

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

## 2. Criterii de eficacitate terapeutica:

### A. Criterii de control terapeutic optim:

Simptomatologie controlata

GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH in TOTG sub 1 ng/ml

IGF1 normal pentru varsta si sex

### B. Criterii pentru raspuns partial (incomplet)

Simptomatologie controlata

GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% fata de cel inregistrat inainte 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 terapeutica:

Simptomatologie specifica de acromegalie evolutiva sau

media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale caror valori nu s-au redus cu peste 50% fata de cele inregistrate inainte 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 hipofizara evolutiva.

## VI. ALGORITM TERAPEUTIC

**A.** La initierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Nationale de Asigurari de Sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minima de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg octreotidum LAR la 4 saptamani.

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

Pentru Octreotidum 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.

**C.** Daca sunt indeplinite criteriile de eficienta terapeutica 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.

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

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

- asocierea tratamentului cu Cabergolina (agonist dopaminergic) in doza de 2-4 mg/sapt.

- in cazul pacientilor cu raspuns partial la asocierea terapeutica analog de somatostatina si cabergolina se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doza de 30 mg/28 zile sau Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant in doza de 40 mg/saptamana cu posibilitate de crestere pana la 80 mg/ saptamana.

Pentru asocierea Pegvisomantului este necesara iradierea hipofizara prealabila, cu exceptia pacientilor tineri, de varsta fertila (< 40 ani), fara insuficienta gonadotropa la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

- in cazul pacientilor fara raspuns la asocierea terapeutica analog de somatostatina si cabergolina se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanti de receptor al GH: Pegvisomant)

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) - exceptie facand pacientii tineri de varsta fertila, operati, fara insuficienta gonadotropa post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate

Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, avand obligatia de a transmite imediat documentatia justificativa catre comisia Casei Nationale de Asigurari de Sanatate care, dupa analiza acesteia, va emite sau nu decizia de intrerupere sau schimbare a medicatiei. Pana la obtinerea aprobarii Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, pacientul va ramane pe schema anterioara de tratament.

**c.** Daca medicul evaluator constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatina sau lipsa de complianta a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Nationale de Asigurari de Sanatate decizia de intrerupere a terapiei.

**d.** Dupa 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 (INTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

Pacienti care nu intrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optima dupa 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doza maxima) si carora nu li s-a efectuat o metoda terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).

Pacientilor cu acromegalie neoperata care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina cu eficienta partiala (raspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizara. Dupa efectuarea tratamentului chirurgical pacientii pot redeveni eligibili conform conditiilor de includere.

Aparitia reactiilor adverse sau contraindicatiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate si comunicate comisiei Casei Nationale de Asigurari de Sanatate in cazul acordarii de tratament gratuit)

Complianta scazuta la tratament si monitorizare sau comunicarea deficitara a rezultatelor monitorizarii catre comisia Casei Nationale de Asigurari de Sanatate,

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

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

**2.** Pacientii cu acromegalie in evolutie, care desi au fost operati si supusi radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatina.

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

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

#### **VIII. DOZE PEGVISOMANT**

Trebuie administrata subcutanat o doza de incarcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicala. Apoi, 20 mg pegvisomant reconstituit in 1 ml apa pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o data pe zi.

Ajustarea dozei trebuie facuta in functie de concentratia serica de IGF-I.

Concentratia serica a IGF-I trebuie masurata la fiecare 4 saptamani, iar ajustarile necesare trebuie facute prin cresterea cu cate 5-10 mg/zi, (sau scaderea dozei) pentru a aduce si mentine concentratia serica de IGF-I in limitele normale pentru varsta si sexul pacientului si pentru mentinerea unui raspuns terapeutic optim.

Doza maxima trebuie sa nu depaseasca 30 mg/zi/administrare.

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

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

Pacientii vor fi indrumati catre o clinica universitara, unde se vor efectua:

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

**a)** Determinari de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustarile necesare trebuie vor fi facute prin cresterea dozei de Pegvisomant cu 5-10 mg/zi in paliere

lunare, pentru a mentine concentratia serica de IGF-I in limitele normale pentru varsta si sexul pacientului si pentru mentinerea unui raspuns terapeutic optim.

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

**B.** La fiecare 6 luni:

**a)** Imagistica - rezonanta magnetica nucleara sau tomografie computerizata hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral in primul an de tratament, apoi anual;

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

**c)** Examen oftalmologic: camp vizual (campimetrie computerizata) si acuitate vizuala pentru supravegherea complicatiilor neurooftalmice, fund de ochi

**d)** Biochimie generala: glicemie, hemoglobina glicozilata, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicatiile metabolice.

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

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

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

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

Nota: In cazul pacientilor tratati cu Pegvisomant in monoterapie la care IGF-1 nu s-a normalizat dupa 6 luni de tratament cu Pegvisomant in doza maxima, se poate opta pentru asocierea terapeutică analog de somatostatina si blocant de receptor de GH.

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

**1.** Cresterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel initial+/- aparitia complicatiilor oftalmologice/neurologice

**2.** Cresterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maxima a normalului

**3.** Lipsa de complianta a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

**XI.** PRESCRIPTORI: Tratamentul este initiat de catre medicii endocrinologi si poate fi continuat de medicii de familie, pe baza de scrisoare medicala

**ANEXA Nr. 7**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 63,  
cod (H006C), PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaste urmatoarele 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 si 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):

Grad	Numar mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20



\* HPF-high power field=2 mm<sup>2</sup>, cel puțin 40 campuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatina, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia tintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatina (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de ansa mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

#### **I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

##### **1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandator**

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea gradului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selectate colorații specifice pentru hormoni: serotonina, gastrina, insulina, glucagon, VIP, precum și imunohistochimia pentru receptorii de somatostatina.

##### **2. Imagistica**

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică).

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

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi <sup>11</sup>C-5HTP sau <sup>68</sup>Galium. PET-CT cu <sup>18</sup>FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

##### **3. Criterii biochimice umorale**

Markerii umorali biochimici relevanți: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și a cromograninei A.

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

##### **4. Clinica**

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

##### **3. Asimptomatic**

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru 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 selectate.

Atragere atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompa protonică, antagoniști de receptori H<sub>2</sub>, insuficiență renală, HTA arterială, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrita reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame, etc).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicala in boala locala/loco-regionala sau citoreductionala in boala avansata/metastatica
  2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablatie prin radiofrecventa (RFA), radioterapie interna selectiva (SIRT)
  3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatina (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de prima linie in TNE G1 si G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, functionale sau nefunctionale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilant imagistic de urmarire se constata cresterea tumorii, aparitia recidivei locoregionale sau a metastazelor.
- Nu exista inca nici o indicatie de folosire a analogilor de somatostatina cu scop adjuvant in TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemica
5. Radioterapia externa pentru metastazele osoase si cerebrale.
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatina: Indiu-DTPA- octreotid, Ytriu<sup>90</sup>-DOTATOC si Lutetiu<sup>177</sup>-DOTA-octreotid
7. Tratament medical imunologic cu Interferon  
Protocol de tratament

#### I. Principii

1. Rezectia chirurgicala radicala sau citoreductionala a tumorii primare si metastazelor este indicatia primara, utila in orice moment al evolutiei bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferentiate, anaplazice, dar si pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate. Se poate asocia cu analogi de somatostatina, daca prezinta elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatina devin terapie adjuvanta.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatina controleaza eficient simptomatologia clinica si nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a aratat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 saptamani in TNE G1 si G2, de ansa mijlocie care au progresat.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatina (PRRT) este disponibila in prezent doar in centre europene de referinta.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

#### II. Criterii de includere in tratamentul cu analogi de somatostatina:

Diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrina G1/G2, cu imunohistochimie pozitiva pentru cromogranina A, sinaptofizina, +/- NSE si obligatoriu index de proliferare Ki-67, functionala sau nefunctionala, cu tumora prezenta sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezenta elementelor clinice de sindrom carcinoid si unul dintre markerii serici crescuti (cromogranina A +/- serotonina serica sau 5-HIAA urinar).

Tumora neuroendocrina slab diferentiata, TNE G3, cu conditia sa fie insotita de elemente clinice de sindrom carcinoid si confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferentiate, functionale, cu secretii hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe langa tratamentul specific acestor tumori (in functie de hormonul secretat si imunohistochimia specifica), vor necesita si o corectie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serica crescuta) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrati in masa tumorală.

#### III. Criterii de urmarire terapeutica

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

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

Rezultatele evaluarii:

- a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- b) scaderea concentratiilor 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 (forme cu eliberare prelungita-LAR) 20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 saptamani (28 de zile), cu posibilitatea cresterii dozei pana la maxim 60 mg/luna.

Doza initiala este 20 mg, im. la fiecare 4 saptamani.

Pentru efectul anti-proliferativ doza initiala recomandata este de 30 mg la fiecare 4 sapt.

- Lanreotid

- Lanreotid PR - 30 mg i.m. la 14 zile, cu posibilitatea cresterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza initiala este de 30 mg Lanreotid PR, im la fiecare 14 zile. In conditiile unui raspuns nesatisfacator la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile

- Lanreotid Autogel 120 mg - solutie injectabila subcutan profund in regiunea gluteala, cu eliberare prelungita, contine acetat de lanreotida, asigurand injectarea s.c. a 120 mg lanreotida. Doza initiala recomandata este de 60 - 120 mg s.c. lanreotida administrata la interval 28 de zile.

Tinand cont de variabilitatea sensibilitatii tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat sa se inceapa tratamentul cu injectii test de analogi de somatostatina cu actiune scurta (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea raspunsului (simptome legate de tumora carcinoida, secretii tumorale) si toleranta.

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

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

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

Se face intr-o clinica universitara de catre medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

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

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

dupa trei luni de tratament cu un analog de somatostatina la doza recomandata de medicul curant

daca se mentine controlul terapeutic, cel putin satisfacator, cu preparatul si doza recomandata anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament

daca preparatul si doza recomandata de medicul curant nu este eficienta la 3 luni, se poate recomanda cresterea dozei, dar nu peste doza maxima recomandata in protocol, cu reevaluare dupa alte 3 luni

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

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

**a)** Daca medicul evaluator nu constata necesitatea cresterii ritmului acestei doze, reevaluarile se vor face la 6 luni (rezultatele vor fi trimise imediat dupa evaluare comisiei CNAS care va reaviza continuarea tratamentului cu analogi de somatostatina).

**b)** Daca medicul evaluator constata la evaluarea de 3 luni necesitatea cresterii dozei el are obligatia de a transmite in 14 zile documentatia justificativa catre Comisia CNAS care, dupa analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice si va solicita evaluarea dupa 3 luni a noii doze. Pana la obtinerea aprobarii CNAS, pacientul va ramane pe schema anterioara de tratament.

**c)** Daca medicul evaluator constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatina sau lipsa de complianta a pacientului la terapie/monitorizare va transmite in 14 zile Comisiei CNAS decizia de intrerupere a terapiei.

#### **VII. Criterii de intrerupere a terapiei**

progresia bolii, evidentiata imagistic, dar in absenta simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

aparitia reactiilor adverse severe sau a contraindicatiilor

lipsa de complianta la tratament si monitorizare

decesul pacientului

#### **VIII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi si/sau oncologi si/sau gastroenterologi.**

# 1. PRESCRIEREA SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI IN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE

## I. INDICATII

Pacienti adulti si copii si adolescenti diagnosticati recent cu leucemie granulocitara (mieloida) cronica (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de maduva osoasa nu este considerat un tratament de prima linie. - TERAPIE DE PRIMA LINIE

Pacienti adulti si copii si adolescenti cu LGC Ph+ in faza cronica dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon sau in faza accelerata sau in criza blastica.

Pacienti adulti si copii si adolescenti diagnosticati recent cu leucemie limfoblastica acuta cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie. - TERAPIE DE PRIMA LINIE

Pacienti adulti cu LLA Ph+ recidivanta sau refractara, in monoterapie

Pacienti adulti cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinarilor genei receptorului factorului de crestere derivat din trombocit (FCDP-R).

Pacienti adulti cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra.

## II. DOZE

1. LMC faza cronica - Imatinib 400 mg/zi

2. LMC faza accelerata si criza blastica - Imatinib 600 mg/zi

3. Leucemie limfoblastica acuta 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) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - Imatinib 100 mg/zi; O crestere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avuta in vedere in absenta reactiilor adverse daca evaluarile demonstreaza un raspuns insuficient la tratament.

## III. MODALITATI DE PRESCRIERE

Pentru pacientii nou diagnosticati tratamentul se initiaza cu oricare dintre medicamentele corespunzatoare DCI Imatinibum care au aceasta indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;

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

Aceste recomandari sunt valabile pentru toate indicatiile DCI Imatinibum, mai jos fiind individualizate in functie de patologie.

Modalitati de prescriere in functie de patologie

LGC/LMC

se prescrie medicamentul inovator pentru pacienti adulti diagnosticati recent cu leucemie granulocitara (mieloida) cronica (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de maduva osoasa nu este considerat un tratament de prima linie (initiere si continuare)

se prescrie medicamentul inovator pentru pacienti adulti cu LGC Ph+ in faza cronica dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon sau in faza accelerate (initiere si continuare)

se prescrie medicamentul generic pentru celelate cazuri, corespunzator indicatiilor din RCP, in acord cu recomadarile anterioare.

pentru pacientii pediatrici la care tratamentul a fost initiat cu medicamentul inovator, se realizeaza switch-ul terapeutic cu medicamentele generice in acord cu recomadarile anterioare.

LLA

Pentru pacientii nou diagnosticati tratamentul se initiaza cu oricare dintre medicamentele corespunzatoare DCI Imatinibum care au aceasta indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;

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

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

Pentru pacientii nou diagnosticati tratamentul se initiaza cu oricare dintre medicamentele corespunzatoare DCI Imatinibum care au aceasta indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;

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

Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra

Pentru pacientii nou diagnosticati tratamentul se initiaza cu oricare dintre medicamentele corespunzatoare DCI Imatinibum care au aceasta indicatie, medicul prezentand pacientului cea mai buna optiune atat din punct de vedere medical, cat si financiar;

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

Urmarire tratament - conduita terapeutică in functie de raspuns

Definirea raspunsului la terapia de prima linie cu inhibitori de tirozin-kinaza in LMC faza cronica (conform recomandarilor ELN 2009, ghidului ESMO 2012)

	Raspuns optim Se continua tratamentul	Atentionare - monitorizare atenta , unii pacienti pot beneficia de schimbarea terapii - terapie de linia a II-a	Esec terapeutic - modificarea terapii - terapie de linia a II-a
3 luni	Ph+ ≤ 95%, sau BCR-ABL < 10%		Ph+ > 95%, or BCR-ABL > 10%
6 luni	Ph+ ≤ 35%, or BCR-ABL < 10%	Ph+ 35%-65%	Ph+ > 65%, or BCR-ABL > 10%
12 luni	Ph+ 0, or BCR-ABL ≤ 1%		Ph+ ≥ 1%, or BCR-ABL > 1%
Orice moment		Pierderea remisiunii moleculare majore	Pierderea raspunsului hematologic complet, pierderea remisiunii citogenetice complete, mutatii

**IV. Prescriptori:** initierea se face de catre medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicala, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul hematolog sau oncolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati.

## 2. PRESCRIEREA SI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI IN TUMORILE SOLIDE

### I. Indicatii

1. Tratamentul pacientilor adulti cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile si/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.

2. Tratamentul adjuvant al pacientilor adulti cu risc semnificativ de recidiva in urma rezectiei tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacientilor cu risc mic sau foarte mic de recidiva nu trebuie sa li se administreze tratament adjuvant.

3. Tratamentul pacientilor adulti cu protuberante dermatofibrosarcomatoase (PDFS) inoperabile si pacientilor adulti cu PDFS recidivante si/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

o Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extragastrica, marginile chirurgicale microscopice pozitive sau ruptura tumorală spontana sau in cursul interventiei

Varsta peste 18 ani

Indice de performanta ECOG 0-2

Probe biologice care sa permita administrarea tratamentului in conditii de siguranta:

o Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm<sup>3</sup>, N > 1500/mm<sup>3</sup>, Tr > 100000/mm<sup>3</sup>

o Probe hepatice: bilirubina totala < 1,5 ori limita superioara a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) si fosfataza alcalina < 3 ori LSN pentru pacientii fara metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT si ALT/SGPT) si fosfataza alcalina < 5 ori LSN daca exista metastaze hepatice

o Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinina serica)

### III. Criterii de excludere:

Reactii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibila continuarea acestuia

Boala progresiva

Necomplianța pacientului

**IV. Modalitatea de administrare:**

Doza zilnică recomandată: 400 mg. În cazuri refractare, doza de Imatinib va fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib

Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg)

În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și/sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii

Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidivă, durata tratamentului cu imatinib este de 36 luni.

**V. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

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

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

**VII. Modalități de prescriere:**

Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

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

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

**MONITORIZAREA EFICACITĂȚII, TOLERABILITĂȚII ȘI EFECTELOR ADVERSE ÎN CAZUL SWITCH-ULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI IMATINIBUM**

Datorită faptului că DCI Imatinibum este un medicament la care este preferabil să nu se asume riscuri în materie de eficacitate și siguranță datorită unor caracteristici legate de indicele terapeutic și că la nivel internațional s-au raportat cazuri în care răspunsul terapeutic nu a fost menținut după switch-ul terapeutic, Agenția Națională a Medicamentului și Casa Națională de Asigurări de Sănătate dispun monitorizarea următoarelor aspecte:

- Menținerea răspunsului terapeutic în cazul tuturor indicațiilor DCI Imatinibum (răspunsul terapeutic, precum și modalitățile de monitorizare sunt definite pentru fiecare entitate clinică în cadrul prezentului protocol)

- Apariția efectelor adverse

Rezultatele acestei monitorizări sunt transmise la fiecare 3 luni Ministerului Sănătății, care le publică pe site-ul său. Ministerul Sănătății realizează o analiză semestrială a rezultatelor transmise și o publică pe site-ul său.

Dacă se constată apariția efectelor adverse sau lipsa de eficacitate la mai mult de 30% dintre pacienții tratați cu forma generică a DCI Imatinibum (constatare obiectivată în urma analizei rezultatelor monitorizării publicate pe site-ul Ministerului Sănătății), prevederile prezentului protocol se modifică în termen de 30 de zile de la constatare.

**ANEXA Nr. 9**

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

initierea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala sau hematologie, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau hematolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 10**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 97, cod (L031C), DCI: ERLOTINIBUM

Cancer de pancreas

**VIII. PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule cu alte tipuri de celule decat cele mici

**IX. PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 11**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 98, cod (L032C), DCI:  
FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM

**PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala sau hematologie, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau hematolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 12**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 101, cod (L035C), DCI: DASATINIBUM

**PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicala, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul hematolog sau oncolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 13**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 103, cod (L038C), DCI: SORAFENIBUM

Cancer hepatocelular

PRESCRIPTORI

initierea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

Carcinom renal

PRESCRIPTORI

initierea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 14**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 107, cod (L042C), DCI: SUNITINIBUM

PRESCRIPTORI

initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati.

**ANEXA Nr. 15**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 111, cod (L046C), DCI: TEMOZOLOMIDUM

**VII. PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala.

Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati .

**ANEXA Nr. 16**

Protocol terapeutic corespunzator  
pozitiei nr. 113, cod (L048C), DCI: FLUDARABINUM

**VIII. PRESCRIPTORI**

initierea se face de catre medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicala, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul hematolog sau



Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 116,  
cod (LB01B), PROTOCOL DE PRESCRIERE IN HEPATITA CRONICA  
VIRALA SI CIROZA HEPATICA CU VHB

1. HEPATITA CRONICA CU VHB - PACIENTI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICA CU VHB CU AgHBe POZITIV

Criterii de includere in tratament:

- biochimic:

-- ALT > /= 2 x N

- virusologic:

-- AgHBs pozitiv;

-- AgHBe pozitiv si antiHBe negativ;

-- IgG antiHVD negativ;

-- ADN - VHB > /= 2.000 UI/ml.

- evaluarea fibrozei si a activitatii necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax

-- pacientii cu criteriile de mai sus nu necesita evaluarea fibrozei si a activitatii necroinflamatorii

-- la pacientii cu ALT < 2 x N si varsta > 40 ani, se efectueaza punctie biopsie hepatica sau Fibromax si se trateaza daca este boala semnificativa;

- Indicatii terapeutice in functie de varsta:

-- la pacientii < /= 50 de ani se recomanda tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat.

-- Interferonul pegilat se recomanda la pacienti tineri cu valori moderate ale ALT si viremiei.

-- la pacientii > 50 de ani dar < /= 65 ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.

-- la pacientii > 65 de ani de preferat tratamentul cu lamivudina

Schema de tratament

- Entecavir

-- Doza recomandata: 0,5 mg/zi

-- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

-- Doza recomandata: 10 mg/zi

-- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Lamivudina

-- Doza recomandata: 100 mg/zi

-- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2 a

-- Doza recomandata: 180 mcg/sapt

-- Durata terapiei: 48 de saptamani

Evaluarea raspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudina

- Evaluarea raspunsului initial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

-- ALT

-- ADN - VHB.

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

-- ALT;

-- Seroconversia in sistemul HBs;

- Seroconversia in sistemul HBe;
- ADN - VHB.
- Tratamentul va dura pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si inca 6 luni dupa seroconversie.
- Cresterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar cresterea viremiei sub tratament se considera rezistenta si lipsa de raspuns terapeutic.
- Rezistenta si lipsa de raspuns impun reevaluarea pacientului si luarea unei noi decizii terapeutice.

### 1.2. HEPATITA CRONICA CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criterii de includere in tratament:

- biochimic:
  - ALT > /= 2 x N
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe negativ si antiHBe pozitiv;
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN - VHB > /= 2.000 UI/ml.
- evaluarea fibrozei si a activitatii necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
- pacientii cu criteriile de mai sus nu necesita evaluarea fibrozei si a activitatii necroinflamatorii
  - la pacientii cu ALT < 2 x N si varsta > 40 ani, se efectueaza punctie biopsie hepatica sau Fibromax si se trateaza daca este boala semnificativa;
  - Indicatii terapeutice in functie de varsta:
    - la pacientii < /= 50 de ani se recomanda tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat
    - Interferonul pegilat se recomanda la pacienti tineri cu valori moderate ale ALT si viremiei
    - la pacientii > 50 de ani dar < /= 65 ani se recomanda tratament cu analogi nucleozidici/tidici.
    - la pacientii > 65 de ani de preferat tratament cu lamivudina

Schema de tratament

- Entecavir
  - Doza recomandata: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Adefovir
  - Doza recomandata: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Lamivudina
  - Doza recomandata: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Interferon pegylat alfa-2 a
  - Doza recomandata: 180 mcg/sapt
  - Durata terapiei: 48 de saptamani

Evaluarea raspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudina

- Evaluarea raspunsului initial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
  - ALT
  - ADN - VHB.

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

- ALT;
- Seroconversia in sistemul HBs;
- ADN - VHB.
- Tratamentul va dura pana la obtinerea seroconversiei in sistemul HBs si AND- VHB nedetectabil si inca 6 luni dupa seroconversie.
- Cresterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar cresterea viremiei sub tratament se considera rezistenta si lipsa de raspuns terapeutic.
- Rezistenta si lipsa de raspuns impun reevaluarea pacientului si luarea unei noi decizii terapeutice.

### 1.3. CIROZA HEPATICA COMPENSATA

Criterii de includere in tratament:

- ADN - VHB > /= 2.000 UI/ml, se recomanda tratament
- ADN - VHB < 2.000 UI/ml, se recomanda monitorizarea pacientului sau tratament
- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-VHD negativ;
- Schema de tratament
- Entecavir
- Doza recomandata: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Adefovir
- Doza recomandata: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Lamivudina
- Doza recomandata: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- Evaluarea raspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudina
- Evaluarea raspunsului initial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
- ALT
- ADN - VHB.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de sase luni, pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si la 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila:
- ALT;
- Seroconversia in sistemul HBs;
- Seroconversia in sistemul HBe;
- ADN - VHB.

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

- Cresterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune:

**a)** efectuarea viremiei, iar cresterea viremiei sub tratament se considera rezistenta si lipsa de raspuns terapeutic

**b)** determinarea Ac VHD si VHB. Aparitia Ac VHD impune efectuarea incarcaturii virale pentru VHD. Daca ARN-VHD este pozitiv, se ia in considerare terapia cu peginterferon in asociere. Daca ARN VHD este nedetectabil se reevalueaza schema terapeutică

- Rezistenta si lipsa de raspuns impun reevaluarea pacientului si luarea unei noi decizii terapeutice in functie de rezultatul testelor de rezistenta.

#### **1.4. CIROZA HEPATICA DECOMPENSATA**

Criteria de includere in tratament:

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

Schema de tratament

- Lamivudina
- Doza recomandata: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Entecavir
- Doza recomandata: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Adefovir
- Doza recomandata: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

La pacientii aflati pe lista de asteptare pentru transplant hepatic se va prefera un produs cu bariera genetica inalta (Entecavir, Adefovir)

Evaluarea raspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudina

Evaluarea raspunsului initial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT
- ADN - VHB.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de sase luni, pana la obtinerea nedetectabilitatii viremiei si la 12 luni dupa ce viremia devine nedetectabila:
- ALT;
- Seroconversia in sistemul HBs;
- Seroconversia in sistemul HBe;
- ADN - VHB.

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

- Cresterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar cresterea viremiei sub tratament se considera rezistenta sau lipsa de aderenta si implicit lipsa de raspuns terapeutic.

- Rezistenta si lipsa de raspuns impun reevaluarea pacientului si luarea unei noi decizii terapeutice in functie de rezultatul testelor de rezistenta.

## ANEXA Nr. 18

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 120,  
cod (M003M), DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM;  
ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM  
ZOLENDRONICUM; COMBINATII (ACIDUM ALENDRONICUM  
+ COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza reprezinta o problema majora de sanatate publica cu impact atat medical si social la nivel individual, cat si economic, la nivel national.

Osteoporoza este o afectare endocrina sistemica scheletica, cu caracter endemic caracterizata prin modificari osoase cantitative si calitative: scaderea masei osoase, deteriorarea microarhitectonicii osoase, consecutiv cu cresterea gradului de fragilitate osoasa si risc crescut de fractura.

Osteoporoza este o afectiune silentioasa pana la aparitia complicatiilor, si anume a fracturilor de fragilitate ce apar in urma actiunii unor forte mecanice care in mod obisnuit nu ar produce fracturi. Cele mai frecvente sunt fracturile de antebrat, corpi vertebrale si de sold. Complicatiile cele mai grave apartin fracturilor de sold, datorita morbiditatii si mortalitatii crescute, cat si a costurilor ridicate pentru serviciile de sanatate.

Osteoporoza poate fi prevenita si tratata inainte de aparitia primei fracturi.

O fractura vertebrala creste de 5 ori riscul de producere a altor fracturi vertebrale si de 2-3 ori riscul fracturii de sold sau altor fracturi nonvertebrale.

Chiar in conditiile producerii primei fracturi, exista terapii eficiente care reduc riscul crescut al urmatoarelor fracturi.

### I. Criterii de includere in tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi initiat si mentinut pe o perioada de maxim 24 de luni la:

1. Pacientii cu osteoporoza severa (risc crescut de fractura): femei in postmenopauza, barbati > 50 ani sau cu hipogonadism, care au:

⇒ scor T ≤ -2,5 si una sau mai multe fracturi de fragilitate

2. Pacientii (femei in postmenopauza, barbati > 50 ani sau cu hipogonadism) cu osteoporoza severa (risc crescut de fractura) la care tratamentul antiresorbktiv este contraindicat, sau necesita a fi intrerupt datorita reactiilor adverse;

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

⇒ aparitia unei fracturi de fragilitate in perioada tratamentului sau

⇒ pierderea de masa osoasa masurata prin DXA\* > 8% repetata la ≥ 1 an.

\* examenul DXA trebuie efectuat la acelasi aparat

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

⇒ Scorul T ≥ -2,5

sau

⇒ Scor T intre -1 si -2,5 plus una din urmatoarele:

- o fractura de fragilitate

sau

- minim 3 alti factori de risc clinic (FRAX) din tabel.

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

⇒ Scor T ≤ -3

sau

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

Factorii de risc inclusi in calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Varsta	> 65 ani la femei > 70 ani la barbati
IMC	sub 18,5
Fractura de fragilitate (fracturi clinice si/sau fracturi asimptomatice)	Fractura spontana sau la traumatisme minime aparuta in perioada de adult, dupa 50 ani
Istoric familial de fractura de sold	Fractura de sold la unul dintre parinti
Fumatul activ	Pacient fumator in prezent
Artrita reumatoida	Diagnostic confirmat
Osteoporoza secundara	Pacientul prezinta o afectiune asociata cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfecta, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauza precoce (< 45 ani), malnutritie cronica, malabsorbtie, boala hepatica cronica.
Consumul de alcool Peste 3 unitati/zi	Daca pacientul consuma > 3 unitati de alcool zilnic. O unitate de alcool are variatii minime in diferite tari, de la 8-10g alcool (echivalentul este un pahar standard de bere (285ml), o singura masura de tarie (30 ml), un pahar mediu de vin(120 ml), sau o masura de aperitiv (60 ml).
Corticoterapie orala cu =: 5 mg/zi Prednison pentru ≥ 3 luni	

## II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

- Pacienti tratati cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizeaza o singura data in viata.
- Lipsa de raspuns la tratamentul cu Teriparatidum definita prin:
  - ⇒ aparitia unei fracturi de fragilitate dupa minim 12 luni de la initierea tratamentului;
  - ⇒ scaderea scorului T fata de valoarea initiala (la acelasi aparat, in acelasi loc) masurat la minim 12 luni de la initierea terapiei.
- Pacienti non-complianti la tratament cu Teriparatidum (discontinuitati ale terapiei)
- Pacienti cu contraindicatii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
  - ⇒ copii si adolescenti (cu varsta sub 18 ani) sau la adulti tineri cu cartilaje epifizare deschise;
  - ⇒ hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipientii;
  - ⇒ sarcina si alaptarea;
  - ⇒ hipercalcemie preexistenta;
  - ⇒ hiperparatiroidismul;
  - ⇒ insuficienta renala severa;
  - ⇒ boli osoase metabolice (incluzand hiperparatiroidismul si boala osoasa Paget), altele decat osteoporoza primara sau osteoporoza indusa de tratamentul cu glucocorticoizi;
  - ⇒ cresteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
  - ⇒ radioterapie scheletala anterioara sau radioterapie prin implant;
  - ⇒ pacientii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

## III. Medici prescriptori pentru tratamentul cu medicamente corespunzatoare DCI Teriparatidum

Initierea se face de catre medici cu specialitatea endocrinologie din centrele:

- Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon" Bucuresti;
- Spitalul Clinic de Urgenta Elias Bucuresti;
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Cluj;
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta "Sfantul Spiridon" Iasi;
- Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Timisoara;

f) Spitalul Clinic Judetean Mures;  
g) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Sibiu;  
h) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Brasov;  
i) Spitalul Judetean de Urgenta Pitesti;  
j) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Craiova;  
k) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Arad;  
l) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Constanta;  
m) Spitalul Clinic Judetean de Urgenta Oradea;  
n) Spitalul Judetean de Urgenta Piatra Neamt;  
o) Spitalul Judetean de Urgenta Ramnicu Valcea;  
p) Spitalul Judetean de Urgenta "Sfantul Ioan cel Nou" Suceava;  
q) Spitalul Judetean de Urgenta Sfantu Gheorghe;  
r) Spitalul Judetean de Urgenta Targoviste;  
s) Spitalul Judetean de Urgenta Targu Jiu;  
t) Spitalul Judetean de Urgenta Zalau;  
u) Spitalul Judetean de Urgenta Braila;  
v) Spitalul Judetean de Urgenta "Sf. Apostol Andrei" Galati;  
w) Spitalul Judetean de Urgenta Baia Mare;  
x) Spitalul Judetean de Urgenta "Mavromati" Botosani;  
y) Spitalul Judetean de Urgenta Bistrita-Nasaud;  
z) Spitalul Judetean de Urgenta Bacau;  
aa) Spitalul Municipal Campulung Muscel;  
ab) Spitalul de Cardiologie Covasna;  
ac) Spitalul Judetean de Urgenta Deva;  
ad) Spitalul Judetean de Urgenta Ploiesti;  
ae) Spitalul Judetean de Urgenta Miercurea Ciuc,  
af) Spitalul Judetean de Urgenta Tulcea cu experienta in administrarea, monitorizarea si raportarea rezultatelor la tratamentul cu teriparatidum; continuarea tratamentului se poate face si de catre medicii cu specialitatea endocrinologie din teritoriu, in baza scrisorii medicale.

#### IV. Alte recomandari:

⇒ Pentru initierea terapiei, medicul curant trebuie sa corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;

⇒ Programe de educare a populatiei privind boala, importanta terapiei, costurilor si necesitatii compliantei, etc.

⇒ Trebuie minimizati factorii ce cresc riscul de cadere: deficit vizual, boli neurologice, medicatie psihotropă, malnutritie, deshidratare, incontinența urinară cu mictiuni imperioase, covorase si incaltari alunecoase, iluminare insuficienta a locuintei, obstacole pe caile de deplasare in locuinta, fumatul, consumul de alcool.

#### V. MONITORIZARE

a) Documente/investigatii obligatorii la INITIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluarii clinice efectuata de medicul specialist endocrinolog din centrele universitare;

2. DXA coloana si/sau DXA sold. In conditiile imposibilitatii masurarii BMD la nivelul coloanei lombare si soldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);

3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractura vertebrala (radiografie simpla, morfometrie vertebrala pe scanare DXA, RMN, CT);

4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

5. Tratament anterior pentru osteoporoza daca este cazul;

6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoza severa si excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie functie de metoda laborator):

⇒ fosfataza alcalina;

⇒ calcemie;

⇒ PTH;

⇒ 25OH vitamina D (trebuie sa fie  $\geq 30$  ng/ml);

⇒ cortizol plasmatic;

⇒ TSH, fT4;

⇒ osteocalcina si cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet efectuat in centrele in care s-a initiat tratamentul, care sa contina examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vietii;

2. Evaluare morfometrica (prin aceeasi metoda ca si prima data);

3. DXA coloana si/sau DXA sold sau antebraț (33% radius);

4. Evaluare biochimica:

⇒ fosfataza alcalina;

⇒ calcemie;

- ⇒ PTH;
- ⇒ 25OH vitamina D (trebuie sa fie  $\geq 30$  ng/ml);
- ⇒ osteocalcina, cross-laps.

NOTA 1: - Medicul care continua prescrierea va face evaluare periodica clinica si biochimica la 3, 6, 9 luni in functie de caz, cu supravegherea tolerantei terapiei si asigurarea compliantei, pacientul trebuind sa prezinte pen-urile folosite, dovada a compliantei la tratament

- Medicul curant are obligatia de a intrerupe tratamentul la pacienti daca:
  - ⇒ identifica criteriile de excludere;
  - ⇒ au dezvoltat reactie adversa, eveniment ce impiedica eventuala continuare a tratamentului;
  - ⇒ in caz de necomplianta a tratamentului

**ANEXA Nr. 19**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 121, cod (N001F), DCI: MEMANTINUM

**I. Stadializarea afectiunii**

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

- forme usoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE  $< \neq 10$ .

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

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

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

- pacienti cu diagnostic de boala Alzheimer in stadiul de dementa, dementa vasculara, dementa mixta, dementa din boala difuza cu corpi Lewy, dementa asociata bolii Parkinson
- pacienti cu cel putin una dintre urmatoarele modificari: - scor  $< \neq 26$  la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
- scor  $< \neq 5$  la Testul Desenarii Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globala Reisberg

**III. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament) Medicatie specifica substratului lezional Perioada de tratament: de la debut pana in faza terminala.**

Doza - forme farmaceutice cu administrare orala in doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lenta 5 mg pe saptamana pana la doza terapeutica

Doza se individualizeaza in functie de respondenta terapeutica

**IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinica - MMSE Evaluarea starii somatice

Criterii de excludere

lipsa efectului terapeutic la preparat

intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse)

noncomplianta terapeutica

comorbiditatea somatica

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

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizeaza pacientul in functie de particularitatile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatica existenta si de medicatia specifica acesteia individualizand tratamentul.

NOTA: Fiind un preparat cu un mod diferit de actiune, Memantimum se poate prescrie si in asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

**V. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezinta o modalitate de tratament de tip continuu panav la deciderea intreruperii terapiei (de obicei in faza terminala).

La initierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratament , lipsa de complianta a pacientilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurari de sanatate solicitarea de intrerupere a terapiei si/sau inlocuire/asociere a preparatului.

**VI. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri initiaza tratamentul, care poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 20**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 123, cod (N003F), DCI: OLANZAPINUM

**A. Forme farmaceutice orale si parenterale cu eliberare imediata**

**I. Indicatii:**

Psihiatrie - Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolara la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II. Alte indicatii:**

Episod depresiv cu simptome psihotice sau tendinte suicidare

**III. Doze:**

5-20 mg/zi

**IV. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**V. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, glicemie, metabolism lipidic

**VI. Evaluare:**

1-2 luni

**VII. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungita**

**I. Indicatii:**

Schizofrenie, pentru tratamentul de intretinere la pacientii cu varsta peste 18 ani stabilizati cu olanzapina orala

**II. Doze:**

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

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, glicemie.

**V. Evaluare:**

2-3 luni

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie.

**ANEXA Nr. 21**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 124, cod (N004F), DCI: RISPERIDONUM



**A. Forme farmaceutice orale cu eliberare imediata:**

**I. Indicatii:**

- a.** Psihiatrie adulti: Schizofrenie, psihoze, episod maniacal
- b.** Psihiatrie pediatria:

Tulburari de comportament: Copii si adolescenti cu varste cuprinse intre 5 si 18 ani. Pentru subiectii cu greutatea corporala  $\geq 50$  kg, se recomanda o doza initiala de 0,5 mg o data pe zi. Ca in cazul tuturor tratamentelor simptomatice, continuarea utilizarii RISPERIDONUM trebuie evaluata si justificata regulat. RISPERIDONUM nu este recomandat pentru utilizare la copii cu varsta sub 5 ani, deoarece nu exista experienta privind utilizarea la copii cu varsta sub 5 ani cu aceasta tulburare.

RISPERIDONUM este indicat in tratamentul simptomatic pe termen scurt (pana la 6 saptamani) al agresiunii persistente in tulburarile de comportament la copii incepand de la varsta de 5 ani si adolescenti cu functii intelectuale sub medie sau cu retard mental diagnosticat conform criteriilor DSM-IV, in care severitatea comportamentelor agresive sau disruptive necesita tratament farmacologic. Tratamentul farmacologic trebuie sa fie o parte integranta a unui program de tratament mai comprehensiv, incluzand interventii psihosociale si educationale.

Nu se recomanda utilizarea risperidonei la copii si adolescenti cu varsta sub 18 ani cu schizofrenie sau manie bipolara, din cauza lipsei datelor privind eficacitatea.

**Alte indicatii:**

**A)** Demente Alzheimer - simptomatologie psihotic-agresiva, tratament de scurta durata (pana la 6 saptamani)

**II. Doze:**

Pentru indicatia de baza 1-6 mg/zi

Pentru alte indicatii 0,5 -1 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, comorbiditati, examen obiectiv, curba ponderala

**V. Evaluare:**

1-2 luni

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie/medic in specialitatea psihiatrie pediatria/ neuropsihiatrie infantila

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie/medic in specialitatea psihiatrie pediatria/ neuropsihiatrie infantila sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioada de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de specialitate.

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

**I. Indicatii:**

Schizofrenie - tratament de intretinere la pacientii cu varsta peste 18 ani stabilizati cu antipsihotice administrate oral. La initiere se va asocia antipsihotic oral timp de 3 saptamani.

**II. Doze:**

25-50 mg/la doua saptamani

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, comorbiditati, curba ponderala, prolactina la 3-6 luni

**V. Evaluare:**

1-2 luni

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie.

Forma farmaceutica:

**A.** Forme farmaceutice orale cu eliberare imediata

**I.** Indicatii:

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

**II.** Doze:

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

Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10. Ghidul EFNS - pentru tulburări psihotice din boala Parkinson

**III.** Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curba ponderală.

**IV.** Evaluare:

1-2 luni.

**V.** Prescriptori:

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

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

**B.** Forme farmaceutice orale cu eliberare prelungită

**I.** Indicatii:

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

**II.** Doze:

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

**III.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10.

**IV.** Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curba ponderală.

**V.** Evaluare:

1-2 luni.

**VI.** Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

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

**ANEXA Nr. 23**

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

Forme farmaceutice: orale

**I.** Indicatii:

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții cu vârsta peste 18 ani

**II.** Alte indicații:

Episod depresiv cu simptome psihotice

**III.** Doze:

100-800 mg/zi

**IV.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

**V.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate, comorbiditati

**VI. Evaluare:**

1-2 luni

**VII. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

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

**ANEXA Nr. 24**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 127, cod (N007F), DCI: ARIPIPRAZOLUM

Forme farmaceutice: orale si parenterale

**I. Indicatii:**

Schizofrenie, alte psihoze, tulburare bipolara - episod maniacal si preventia recurentei  
Psihiatrie pediatria

Schizofrenia la adolescenti cu varsta de 15 ani si peste

Episoadele maniacale din tulburarea bipolara I la adolescenti cu varsta de 13 ani si  
peste

**II. Doze:** 10-30 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate

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

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie/ medic in specialitatea psihiatrie  
pediatria/neuropsihiatrie infantila

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie/ medic in specialitatea psihiatrie  
pediatria/neuropsihiatrie infantila sau medic de familie, care poate continua prescrierea  
pentru o perioada de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul de  
specialitate

**ANEXA Nr. 25**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 129, cod (N009F), DCI: ESCITALOPRAMUM

Forme farmaceutice: orale

**I. Indicatii:**

Tulburare depresiva majora, tulburare depresiva organica la pacientii cu varsta peste 18  
ani

**II. Alte indicatii:**

Tulburari anxioase, tulburari fobice, tulburare obsesiv-compulsiva la pacientii cu  
varsta peste 18 ani

**III. Doze:** 5-20 mg/zi

**IV. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**V. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, comorbiditati

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

**VII. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

**ANEXA Nr. 26**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 130, cod (N010F), DCI: TRAZODONUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare prelungita

**I. Indicatii:**

Tratamentul depresiei insotita sau nu de anxietate.

Tratamentul simptomelor noncognitive din demente.

**II. Doze:** 50-300 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, tensiune arteriala

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

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

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

**ANEXA Nr. 27**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 131, cod (N011F), DCI: TIANEPTINUM

Forme farmaceutice: orale

**I. Indicatii:**

Tulburari depresiv-anxioase, manifestari psihosomatice la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II. Alte indicatii:**

Demente cu simptome depresive (asociat cu medicamente procognitive)

**III. Doze:** 12,5-37,5 mg/zi

**IV. Criterii de includere:** Diagnostic ICD 10

**V. Monitorizare:** Toleranta, eficacitate

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

**VII. Prescriptori:**

**VIII. Initiere:** medic in specialitatea psihiatrie sau medic de familie (doar pentru indicatia de episoade depresiv minor cu tulburare anxioasa).

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

**ANEXA Nr. 28**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 132, cod (N012F), DCI: LAMOTRIGINUM

Forme farmaceutice: orale

**I. Indicatii:**

**1. Epilepsia copilului, adolescentului si adultului**

Adulti si adolescenti cu varsta de 13 ani si peste

Tratament adjuvant sau ca monoterapie in crizele convulsive partiale si generalizate, incluzand convulsii tonico-clonice.

- Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut. Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvanta dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de prima intentie in sindromul Lennox-Gastaut.

Copii si adolescenti cu varsta cuprinsa intre 2 si 12 ani

- Tratament adjuvant al crizelor convulsive partiale si generalizate, incluzand convulsii tonico-clonice si convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

- Monoterapie in crizele convulsive sub forma de absente tipice.

**2. Tulburare bipolară - prevenirea recurentelor la pacientii cu varsta peste 18 ani**

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

**III. Criterii de includere:**

Ghidul de practica medicala pentru specialitatea neurologie

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate

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

**VI. Prescriptori:**

**1. Pentru epilepsie:** medicul din specialitatea neurologie sau neurologie pediatrica/neuropsihiatrie pediatrica initiaza, monitorizeaza si continua tratamentul in functie de evolutia pacientului.

**2. Pentru tulburarea bipolară:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

**ANEXA Nr. 29**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 133, cod (N013F), DCI: VENLAFAXINUM

Forme farmaceutice: orale cu eliberare imediata si eliberare prelungita

**I. Indicatii:**

Tulburare depresiva majora la pacientii cu varsta peste 18 ani

Alte indicatii:

Tulburari anxioase la pacientii cu varsta peste 18 ani

Doze: 75-300 mg/zi

**II. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**III. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, examen cardiologic, tensiune arteriala

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

**V. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 134, cod (N014F), DCI DULOXETINUM

Forme farmaceutice: orale

**A.** psihiatrie adulti

**I.** Indicatii:

Tulburare depresiva majora la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II.** Alte indicatii:

Tulburarea de anxietate generalizata la pacientii cu varsta peste 18 ani

**III.** Doze: 30-120 mg/zi

**IV.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

**V.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate

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

**VII.** Prescriptori:

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

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

**B.** durerea neuropata

**I.** Indicatii:

Tratamentul durerii neuropatice din neuropatia diabetica (indicatie de linia 1 in Ghidul de Diagnostic si Tratament in Bolile Neurologice al EFNS)

**II.** Doze: 30-120 mg/zi

**III.** Criterii de includere:

Conform protocolului de tratament in durerea neuropata (cod protocol N025G)

**IV.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate

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

**VI.** Prescriptori:

Initierea se face de catre medicii in specialitatea neurologie si/sau diabet zaharat nutritie si boli metabolice si/sau cu competenta/atestat in diabet; continuarea se poate face de catre medicii de familie, in doza si pe durata recomandata in scrisoarea medicala.

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 135, cod (N015F), DCI: FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

**I.** Indicatii:

Schizofrenie la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II.** Doze: 20 mg la 10-14 zile

**III.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

**IV.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, examen neurologic, glicemie

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

**VI.** Prescriptori:

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 136, cod (N016F), DCI: CLOZAPINUM

Forme farmaceutice: orale

**I. Indicatii:**

**a.** Psihiatrie adulti - Schizofrenie, tulburare schizoafectiva

Tulburari psihotice in boala Parkinson (indicatie de tip IA)

**b.** Psihiatrie pediatria: Clozapina nu se recomanda pentru administrare la copii si adolescenti cu varsta sub 16 ani datorita lipsei datelor privind siguranta si eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de varsta pana cand nu sunt disponibile noi date.

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

**III.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

Ghidul de diagnostic si tratament al Societatii de Neurologie din Romania si Ghidul EFNS - pentru tulburari psihotice din boala Parkinson.

**IV.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, glicemie, hemograma completa, metabolism lipidic

Tratamentul se va intrerupe daca se observa tendinta de scadere a numarului de leucocite (in particular de granulocite). In cazul bolii Parkinson cu tulburari psihotice, daca se impune intreruperea tratamentului cu clozapinum, pentru aceeasi indicatie acesta va fi inlocuit cu Quetiapinum (indicatie de tip IIB).

In tratamentul de lunga durata, pe langa monitorizarea profilului metabolic si curbei ponderale, se va face periodic electrocardiograma de repaus iar in cazul unor acuze specifice, se va solicita consult de cardiologie si/ sau de neurologie - pentru evaluarea si eventual tratamentul riscului cardiovascular si cerebrovascular.

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

**VI.** Prescriptori:

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatria/neuropsihiatrie infantila, medic din specialitatea neurologie (pentru tulburarile psihotice din boala Parkinson).

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie/psihiatrie pediatria/neuropsihiatrie infantila si respectiv medicul din specialitatea neurologie (pentru tulburarile psihotice din boala Parkinson).

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 137, cod (N017F), DCI: SERTINDOL

Forme farmaceutice: orale

**I. Indicatii:**

Schizofrenie la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II.** Doze: 4-20 mg/zi

**III.** Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

**IV.** Monitorizare:

Toleranta, eficacitate, EKG, electroliti, teste coagulare

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

**VI.** Prescriptori:

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 138, cod (N018F), DCI: ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale si parenterale

**I. Indicatii:**

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II. Doze:** 40-160 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, EKG

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

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 139, cod (N019F), DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

**A. Forme farmaceutice:** orale si parenterale cu eliberare imediata

**I. Indicatii:**

Schizofrenie, alte psihoze la pacientii cu varsta peste 18 ani

**II. Doze:**

Forme orale: 20-75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)

Forme parenterale: maximum 400 mg doza cumulate pe o luna de tratament initial al psihozelor acute.

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:** Lunar

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie

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

**B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungita**

**I. Indicatii:**

Tratament de intretinere la pacienti adulti cu schizofrenie si alte psihoze

**II. Doze:** 200-400 mg la 2-4 saptamani cu mentinerea formei cu administrare orala in prima saptamana dupa prima injectare.

**III. Criterii de includere:** Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranta, eficacitate, curba ponderala, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:** Lunar

**VI. Prescriptori:**

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic in specialitatea psihiatrie



Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 140, cod (N020G), DCI: DONEPEZILUM

**I. Stadializarea afectiunii**

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

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

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

**c)** Conform Ghidului EFNS, in cazul dementei de intensitate usoara pana la moderata sau severa din boala Parkinson si boala difuza cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

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

- pacienti cu diagnostic de boala Alzheimer in stadiul de dementa, dementa vasculara, dementa mixta, dementa din boala difuza cu corpi Lewy, dementa asociata bolii Parkinson
- pacienti cu cel putin una dintre urmatoarele modificari: - scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor  $\leq$  5 la Testul Desenarii Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globala Reisberg

**III. Tratament: Medicatie specifica substratului lezional**

Perioada de tratament: de la debut pana in faza terminala Doza se individualizeaza in functie de pondenta terapeutică Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orala in 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 evalueaza**

- Toleranta MMSE
- Simptomatologie noncognitiva
- Evaluarea starii somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa raspunsului terapeutic la preparat
- intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse)
- noncomplianta terapeutică
- comorbiditatea somatica

Inlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizeaza pacientul in functie de particularitatile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatica existenta si de medicatia specifica acesteia individualizand tratamentul.

**VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezinta o modalitate de tratament de tip continuu pana la deciderea intreruperii terapiei (de obicei in faza terminala).

La initierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratament, lipsa de complianta a pacientilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurari de sanatate solicitarea de intrerupere si/sau inlocuire/ asociere a preparatului.

**VI. Prescriptori:**

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri initiaza tratamentul, care poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 37**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 141, cod (N021G), DCI: RIVASTIGMINUM

**I. Stadializarea afectiunii Alzheimer:**

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

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

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

**c)** Conform Ghidului EFNS, in cazul dementei de intensitate usoara pana la moderata sau severa din boala Parkinson si boala difuza cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia a 1 (dovezi de tip IA).

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

- Pacienti adulti si varstnici cu diagnostic de boala Alzheimer in stadiul de dementa forma usoara pana la moderat severa, dementa mixta (boala Alzheimer, forma usoara pana la moderat severa, asociata cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuza cu corpi Lewy).

- pacienti adulti si varstnici cu boala Parkinson asociata cu forme usoare pana la moderat/severe de dementa. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III. Tratament (perioada de tratament, doze, conditii de scadere a dozelor)**

**a) forme farmaceutice cu administrare orala**

Doza initiala: 1,5 mg de 2 ori /zi, timp de 2 saptamani. Daca este bine tolerata se poate creste la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea cresteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg si apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie sa se bazeze pe o toleranta buna a dozei curente si pot fi luate in considerare dupa minim 2 saptamani de tratament cu doza respectiva. Daca apar reactii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Daca reactiile adverse persista, doza zilnica trebuie redusa temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi interupt.

Doza de intretinere eficace este 6-12 mg in 2 prize/zi.

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

Prima data trebuie aplicat plasturele care elibereaza 4,6 mg in 24 de ore, iar daca aceasta doza mai mica este bine tolerata, dupa cel putin patru saptamani se mareste doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizata atat timp cat pacientul prezinta beneficii terapeutice. Dupa sase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mari doza la 13,3 mg/24 de ore daca starea de sanatate a pacientului se inrautatesta. Se poate trece si de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

Terapia se continua atata timp cat exista evidentele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Daca dupa 3 luni de tratament cu doza de intretinere nu apar atenuari ale simptomelor de dementa, tratamentul se va intrerupe.

Pentru forma usoara/moderata de boala, inhibitorii de colinesteraza reprezinta medicatia de prima alegere.

Pentru forma moderat severa de dementa in boala Alzheimer, inhibitorii de colinesteraza reprezinta a doua linie terapeutică in caz de intoleranta sau lipsa de raspuns la memantina.

Pentru formele moderat severe de dementa, terapia combinata cu memantina si inhibitori de colinesteraza beneficiaza de un grad de recomandare de nivel A.

Inhibitorii de colinesteraze se utilizeaza ca terapie pe termen lung.

In caz de aparitie a efectelor adverse sau de lipsa de raspuns la terapie se poate opta pentru inlocuirea preparatului cu altul din aceeasi clasa.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

In general pacientul va fi reexaminat periodic in accord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare in cazul initierii de noi terapii sau daca apar modificari starii clinice.

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

- nonrespondenta la preparat
- intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse)
- noncomplianta terapeutica
- comorbiditatea somatica.

Inlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispenseaza pacientul in functie de particularitatile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatica existenta si de medicatia specifica acesteia, individualizand tratamentul.

#### **VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezinta o modalitate de tratament de tip continuu pana la deciderea intreruperii terapiei (de obicei in faza terminala).

La initierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratament, lipsa de complianta a pacientilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurari de sanatate solicitarea de intrerupere si/sau inlocuire/asociere a preparatului.

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

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri initiaza tratamentul, care poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 38**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 142, cod (N022G), DCI: GALANTAMINUM

#### **I. Stadializarea afectiunii**

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

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

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

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

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

- pacienti adulti si varstnici cu diagnostic de boala Alzheimer in stadiul de dementa forma usoara pana la moderat severa, dementa mixta (boala Alzheimer, forma usoara pana la moderat severa, asociata cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuza cu corpi Lewy).

- pacienti adulti si varstnici cu boala Parkinson asociata cu forme usoare pana la moderat/severe de dementa. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

#### **III. Tratament: Medicatie specifica substratului lezional (v. mai sus).**

Perioada de tratament: de la debut pana in faza terminala

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

Doza se individualizeaza in functie de respondenta terapeutica

#### **IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evalueaza Starea clinica MMSE**

Evaluarea starii somatice

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

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranta la preparat (hipersensibilitate, reactii adverse)
- noncomplianta terapeutica
- comorbiditatea somatica

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

Schimbarea preparatului o va face medical prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizeaza pacientul in functie de particularitatile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatica existenta si de medicatia specifica acesteia individualizand tratamentul.

#### **VI. Reluarea tratamentului**

Administrarea acestei clase de medicamente reprezinta o modalitate de tratament de tip continuu pana la deciderea intreruperii terapiei (de obicei in faza terminala).

La initierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratament, lipsa de complianta a pacientilor la terapie sau lipsa beneficiului terapeutic, va transmite Comisiei casei de asigurari de sanatate solicitarea de intrerupere si/sau inlocuire/asociere a preparatului.

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

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri initiaza tratamentul, care poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 39**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 145, cod (N026F), DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINA

#### Indicatii

##### **I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL**

###### Faza de initiere:

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

Durata: 10-20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronica): Tratament cronic intermitent in cure de 10-20 de zile

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

Durata: 10-20 de zile consecutiv/luna, lunar in primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen indelungat cu respectarea intre curele de tratament, a perioadelor fara tratament cu o durata minima egala cu cea a curei precedente; dupa primul an curele pot fi reduse astfel, functie de raspunsul terapeutic, pana la 4/an (o data la 3 luni).

##### **II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL**

###### Faza de initiere:

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

Durata: 10-20 de zile.

Faza de neuroreabilitare (cronica): Tratament cronic intermitent in cure de 10-20 de zile

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

Durata: 10-20 zile consecutiv/luna, lunar in primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen indelungat cu respectarea intre curele de tratament a perioadelor fara tratament cu o durata minima egala cu cea a curei precedente; dupa primul an curele pot fi reduse astfel, functie de raspunsul terapeutic, pana la 4/an (o data la 3 luni).

##### **III. TULBURARE NEUROCOGNITIVA (VASCULARA, NEURODEGENERATIVA de tip Alzheimer, MIXTA)**

###### **a. Tulburare neurocognitiva majora**

###### Initiere:

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

Durata: 10-20 de zile.

Intretinere: Tratament cronic intermitent in cure de 10-20 de zile

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

Durata: 10-20 de zile consecutiv/luna, lunar, atata timp cat se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen indelungat cu respectarea intre perioadele de tratament a perioadelor fara tratament cu o durata minima egala cu cea a curei precedente; dupa primul an curele pot fi reduse astfel, functie de raspunsul terapeutic pana la 4/an (o data la 3 luni).

Tulburare neurocognitiva minora

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

Durata: 10-20 de zile consecutiv/luna, lunar, atata timp cat se constata ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen indelungat cu respectarea intre curele de tratament a perioadelor fara tratament cu o durata minima egala cu cea a curei precedente; dupa primul an curele pot fi reduse astfel, functie de raspunsul terapeutic pana la 4/an (o data la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicala/psihiatrie/ initieaza tratamentul care poate fi continuat si de catre medicii de familie in doza si pe durata recomandata in scrisoarea medicala.

**ANEXA Nr. 40**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 155, cod (H006E), PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU  
DIAGNOSTICUL SI TRATAMENTUL COPIILOR CU  
DEFICIT DE HORMON DE CRESTERE

Bolile cresterii si dezvoltarii au o mare capacitate de influentare a opiniei publice tocmai prin impactul lor emotional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum si cu prevalenta lor considerabila in cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburarile de crestere staturala prin deficit reprezinta statistic cel putin 2.5% din populatia infantila 3-16 ani. Cifra procentuala este mare, chiar foarte mare si ascunde o cohorta impresionanta de frustrari si de suferinta pura din partea celor de la care societatea este pregatita cel mai putin sa suporte - copiii. Desigur nici frustrarile parintilor nu pot fi neglijate dupa cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburari auxologice la tulburari metabolice) rezultate din neaplicarea masurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea in termen scurt a unei cresteri liniare compensatorii la hipostaturali

Promovarea cresterii lineare in termen lung la hipostaturali

Atingerea potentialului genetic si familial propriu fiecarui individ; atingerea inaltimii finale a populatiei normale, daca este posibil

Asigurarea securitatii terapeutice

**I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU HORMON DE CRESTERE**

**I.1. Categoriile de pacienti eligibili pentru tratamentul cu rhGH**

**I.1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicata la copiii cu deficienta demonstrabila de hormon de crestere (STH, GH), deficienta demonstrabila prin investigatii biochimice, hormonale si auxologice.**

Urmatoarele asertiuni merita luate in considerare in scopul maximizarii beneficiului terapeutic:

**a.** Deficitul statural trebuie sa fie 2.5 DS sau mai mare

**b.** Deficitul statural intre - 2 si - 2,5 DS si viteza de crestere in ultimul an cu 2 DS sub media varstei sau viteza de crestere in ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media varstei.

**c.** La copiii cu deficit GH dobandit post iradiere sau postoperator cresterea deficitului statural cu 0.5 DS pe an

**d.** Varsta osoasa trebuie sa fie peste 2 ani intarziere

**e.** Copilul (in general peste 3 ani) trebuie sa aiba 2 teste negative ale secretiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginina hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ si o valoare a IGF I in ser mai mica decat limita de jos a normalului pentru varsta.

**f.** La pacientii de varsta pubertara in 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:

**a.** au statura mai mica sau egala -3 DS fata de talia medie normala pentru varsta si sex;

**b.** statura mai mica de 1,5 DS fata de talia medie parentala exprimata in DS

**c.** au VO normala sau intarziata fata de varsta cronologica

**d.** au IGF 1 normal sau mai mic pentru varsta

**e.** fara istoric de boli cronice, cu status nutritional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al cresterii

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

Această indicație se codifică 251

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

**a.** diagnosticul și tratamentul la vârsta cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)

**b.** introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

Această indicație se codifică 865

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

**a.** talie  $\leq -2$ DS

**b.** viteza de creștere mai mică de  $-2$ DS/an

**c.** status nutritional optim

**d.** anomaliile metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați

**e.** terapia steroidă redusă la minim. În timpul terapiei este obligatoriu:

**a.** Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim

**b.** Corectarea anemiei

**c.** Corectarea acidozei (bicarbonat seric  $> 22$  mEq/l)

**d.** Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori fata de limita superioară pentru vârstă, PTH  $< 800$  pg/ml pentru IRC std 5 și PTH  $< 400$  pg/ml pentru IRC std 2-4)

**e.** Administrare de derivați de vit D

Această indicație se codifică 251

**I.1.4.** Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG) este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

**a.** Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale

**b.** Au la 4 ani o statură  $\leq -2,5$  DS

**c.** Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta

**d.** Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

Această indicație se codifică 261

**I.1.5.** Considerații tehnice

**a.** Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)

**b.** Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.

**c.** Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus

**d.** Valorile greutății și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat

**e.** DS talie medie parentală =  $[(DS \text{ talie mama} + DS \text{ talie tata})/2] \times 0.72$

**I.2.** Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH (\* evaluări nu mai vechi de 3 luni, \*\* evaluări nu mai vechi de 6 luni):

**a.** criteriile antropometrice \*

**b.** radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă \*\*;

**c.** dozare IGF I \*;

**d.** dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1) \*\*.

**e.** biochimie generală: hemograma, glicemie, transaminaze, uree, creatinina \*

**f.** dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene \*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice\*.

**g.** imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale \*\* (la pacienții de la punctul 1.1).

**h.** în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular \*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

**II.** CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚA 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, pacienții cu deficiența de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în randurile 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 DEFICIENȚA 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 somatropina biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru

fiecare tip de afectiune - in medie 25 -75 mcg/kg corp/zi pana la terminarea cresterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situatii de oprire definitiva a tratamentului") sau aparitia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropina biosimilare se face dupa scheme asemanatoare.

**IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE URMARITE IN MONITORIZAREA COPIIIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

**IV.1.** Evaluarea si reevaluarea pacientilor se face de catre un medic specialist dintr-o clinica universitara de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienta in terapia cu GH (Bucuresti, Craiova, Constanta, Iasi, Tg. Mures, Cluj, Timisoara) numit evaluator.

Se apreciaza la interval de 6 luni urmatorii parametrii:

- a. auxologici
- b. de laborator (hemograma, biochimie, IGF1, functie tiroidiana si daca este cazul adrenală, gonadica, evaluarea metabolismului glucidic anual in nanismele GH suficiente);
- c. clinic (efecte adverse).

Problemele persistente si necorectabile de aderenta la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

**IV.2.** Criterii de apreciere a eficientei terapiei:

In cursul primului an de tratament:

- in GHD un castig DS talie de cel putin 0.5
- in nanismele GH suficiente un castig in DS talie de cel putin 0.3

In cursul urmatorilor ani de tratament:

- reducerea progresiva a deficitului statural (DS)

Rezultatul reevaluării poate fi:

Ajustarea dozei zilnice

Oprirea temporara sau definitiva a tratamentului.

Conduita fata de pacientii la care se declanseaza spontan pubertatea (la varsta normala) in timpul tratamentului cu somatropin

- se recomanda reevaluarea pacientului si ajustarea dozelor in functie de rezultat

**IV.3.** Situatii de oprire definitiva a tratamentului pentru promovarea cresterii:

- Varsta osoasa 14 ani la fete si 15,5 ani la baieti sau
- Viteza de crestere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul parintilor, al sustinatorilor legali sau al copilului peste 12 ani

Prescriptori:

medici endocrinologi si/sau medici nefrologi (pentru I.1.3 - insuficienta renala cronica) cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor de Asigurari de Sanatate. Acestia vor asigura supravegherea evolutiei clinice a pacientului, a corectitudinii administrării si a complianței între evaluari.

**ANEXA Nr. 41**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 156, cod (L001C), DCI: ACIDUM CLODRONICUM

**I. INDICATII TERAPEUTICE:**

Administrare orala:

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

Administrare in perfuzie i.v.:

Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

**II. DOZE si MOD DE ADMINISTRARE:**

Pentru administrare orala:

Doza zilnica recomandata este de 1600 mg clodronat disodic/zi in priza unica. Daca este necesar doza se poate creste, ceea ce depaseste 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doza).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat in principal pe cale renala, trebuie utilizat cu prudenta la pacientii cu insuficienta renala, se recomanda ca dozajul sa fie redus dupa cum urmeaza:

--	--	--

Gradul de insuficienta renala	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Usoara	50-80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandata reducerea dozelor)
Moderata	30-50 ml/min	1200 mg/zi
Severa	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare in perfuzie i.v.:

300 mg clodronat disodic/zi diluat in 500 ml sol perfuzabila (NaCl 0.9% sau solutie perfuzabila de glucoza 5%), perfuzie i.v. cel putin 2 ore cateva zile consecutive pana la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

la pacientii cu insuficienta renala, se recomanda ca dozajul sa fie redus dupa cum urmeaza:

Gradul insuficientei renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micsorarea dozei, cu (%)
Usoara	50-80	25
Moderata	12-50	25-50
Severa	< 12	50

### III. CONTRAINDICATII:

Hipersensibilitatea cunoscuta la bifosfonati

Hipocalcemia

Pacienti tratati cu bifosfonati la care s-a raportat osteonecroza

**IV. PRESCRIPTORI:** initierea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala sau hematologie, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau hematolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 42**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 157, cod (L002C), DCI: ACIDUM IBANDRONICUM

### IV. PRESCRIPTORI

initiarea se face de catre medicii din specialitatile oncologie medicala sau hematologie, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau hematolog, dupa caz sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**ANEXA Nr. 43**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 161, cod (N0020F), 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 varsta. 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 copilarii, 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**

Indicatie: copii cu varsta peste 6 ani si adolescenti pana la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani daca sunt elevi, ucenici sau studenti, daca nu realizeaza venituri.

Perioada de tratament este stabilita de medicul curant in functie de evolutia simptomatologiei. Atomoxetinum - forme farmaceutice orale in doze de 0,8- 1,2 mg/kg/zi. Initierea se face cu doza de 0,5 mg/kg/zi timp de 7 zile. Evaluarea terapiei se face dupa o saptamana. Se creste doza pana se ajunge la 0,8-1,2 mg/kg/zi.

Doza se individualizeaza in functie de responsenta terapeutica.

La initierea/continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurari de sanatate decizia de intrerupere a terapiei si/sau solicitarea de inlocuire a preparatului.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evalueaza

- Starea clinica inclusiv evaluare cardiovasculara
- Eficienta terapeutica
- Evolutia starii somatice

## **VI. Criterii de excludere**

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

Inlocuirea preparatului se poate face cu metilfenidat. Schimbarea preparatului va fi efectuata de medicul curant care dispensarizeaza pacientul in functie de raspunsul la tratament, reactii adverse.

## **VII. Reluarea tratamentului**

Medicamentul se reia dupa perioade de intrerupere a medicatiei (in situatii de agravare a simptomatologiei, si de accentuare a dificultatilor de adaptare sociala).

## **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatile psihiatrie, psihiatrie pediatrica/ neuropsihiatrie infantila

Medicii din specialitatile neurologie si neurologie pediatrica pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbiditati neurologice evidente, pentru o perioada de 3 luni, dupa care, pentru evitarea comorbiditatilor psihiatrice este necesara reevaluarea diagnosticului si tratamentului in colaborare cu un medic din specialitatile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrica.

Tratamentul poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 44**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 162, cod (N0021F), DCI: METHYLFENIDATUM

## **I. Definitia afectiunii**

Tulburarile 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 varsta. 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 copilarii, 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**

Indicatie: copii cu varsta peste 6 ani si adolescenti pana la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani daca sunt elevi, ucenici sau studenti, daca nu realizeaza venituri.

Perioada de tratament este stabilita de medicul curant in functie de evolutia simptomatologiei.

Metilfenidatum -forme farmaceutice cu eliberare prelungita in doze de 1,5- 2 mg/kg/zi. Initierea se face cu doza minima de 18 mg. Evaluarea terapiei se face dupa o saptamana. Cresterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizeaza in functie de respondenta terapeutica.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificata. Initierea se face cu doza minima de 10 mg. Evaluarea terapiei se face dupa o saptamana. Cresterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizeaza in functie de respondenta terapeutica.

La initierea/continuarea terapiei cu metilfenidatum, avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurari de sanatate decizia de intrerupere a terapiei si/sau solicitarea de inlocuire a preparatului.

#### **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 medical curant 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, psihiatrie pediatrica/ neuropsihiatrie infantila.

Medicii din specialitatile neurologie si neurologie pediatrica pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbiditati neurologice evidente, pentru o perioada de 3 luni, dupa care, pentru evitarea comorbiditatilor psihiatrice este necesara reevaluarea diagnosticului si tratamentului in colaborare cu un medic din specialitatile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrica.

Tratamentul poate fi continuat si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 45**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 163, cod (N0026G), DCI: ROTIGOTINUM

#### **Indicatii**

Sub forma de monoterapie (fara levodopa), pentru tratarea semnelor si simptomelor bolii Parkinson idiopatice, in stadiu incipient, iar in asociere cu levodopa este indicat in perioada de evolutie si in stadiile avansate ale bolii Parkinson, cand efectul

medicamentului levodopa diminueaza sau devine inconstant si apar fluctuatii ale efectului terapeutic (fluctuatii aparute catre sfarsitul intervalului dintre doze sau fluctuatii de tip "on-off").

Doze si mod de administrare

Medicamentul se aplica o data pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeasi ora in fiecare zi. Plasturele ramane fixat pe piele timp de 24 de ore si va fi inlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat intr-un loc diferit.

In cazul in care pacientul uita sa aplice plasturele la ora obisnuita sau daca acesta se dezlipeste, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandarile privitoare la dozaj se refera la doza nominala. Dozajul la pacientii cu boala Parkinson in stadiu incipient:

Se va incepe cu o doza zilnica unica de 2 mg/24 ore, care apoi se va creste in trepte saptamanale de cate 2 mg/24 ore, pana la atingerea dozei eficiente, fara a se depasi insa doza maxima de 8 mg/24 ore.

La unii pacienti poate fi eficiente o doza de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacientilor, doza eficiente este atinsa dupa 3 sau 4 saptamani de tratament si este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maxima este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacientii cu boala Parkinson in stadiu avansat, care prezinta fluctuatii:

Se va incepe cu o doza zilnica unica de 4 mg/24 ore, care apoi se va creste in trepte saptamanale de cate 2 mg/24 ore, pana la atingerea dozei eficiente, fara a se depasi insa doza maxima de 16 mg/24 ore.

La unii pacienti poate fi eficiente o doza de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacientilor, doza eficiente este atinsa dupa 3 pana la 7 saptamani de tratament si este de 8 mg/24 ore, pana la o doza maxima de 16 mg/24 ore.

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

La initierea/continuarea terapiei avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratament sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite Comisiei casei de asigurari de sanatate solicitarea de intrerupere si/sau inlocuire a preparatului.

Prescriptori

Initierea tratamentului se va face de catre medicii neurologi iar continuarea se poate face si de catre medicul de familie in dozele si pe durata recomandata in scrisoarea medicala si avizul casei de asigurari de sanatate.

**ANEXA Nr. 46**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 164, cod (L039C), DCI: LEUPRORELINUM

## **A. CANCER DE PROSTATA**

Cancerul de prostata reprezinta principala neoplazie care afecteaza sexul masculin. In ceea ce priveste incidenta, aceasta este in continua crestere din cauza tendintei marcate de imbatranire a populatiei. La nivel mondial se estimeaza ca circa 33% dintre cancerurile nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostata, cu o crestere medie estimata a incidentei de aproximativ 2% pe an, pana in anul 2015. Cancerul de prostata este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afectiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat in ultimii ani pe scara larga a determinat diagnosticarea cancerului de prostata in stadii din ce in ce mai incipiente, in care pacientii pot beneficia de terapii cu intentie curativa precum prostatectomia radicala sau radioterapia. Consecintele acestor abordari diagnostice si terapeutice sunt:

scaderea varstei medii a pacientilor in momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani in 1986 la 62 de ani in 2004.

reducerea incidentei metastazelor in momentul diagnosticului de la 26% in 1986 la 3% in 2004.

reducerea ratei mortalitatii specifice.

Tabloul clinic al pacientilor cu cancer de prostata in momentul prezentarii la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul (i) prostatici duri la tuseul rectal, simptome sugestive pentru infectie de tract urinar, obstructie vezicala, disfunctie erectila, simptomatologie sugestiva pentru diseminari metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostata presupune:

tuseu rectal

dozarea nivelului seric al PSA

ultrasonografie transrectala

biopsie in vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine si a scorului Gleason (cu exceptia pacientilor varstnici/a celor care refuza aceasta manevra de diagnostic)

Stadializarea si evaluarea gradului de risc al pacientilor diagnosticati cu cancer de prostata sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. si I.3.A.).

In mod traditional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelina - au fost utilizati in terapia cancerului de prostata metastatic (N+ sau/si M+) precum si in stadiile avansate local (T3 si T4). Recomandarile terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidiva (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum si la cele cu risc intermediar de recidiva, in prezenta a cel putin 2 factori de risc dintre: PSA intre 10 si 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2 c (tumora palpabila in ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic in cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelina este un agonist LHRH (GnRH) care actioneaza prin activare hipofizara cu cresterea initiala a nivelurilor de LH si FSH ce determina stimulare testiculara ("flare-up" testosteronic) urmata de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH si FSH si inhibitie testiculara.

In cancerul de prostata local avansat, Acetatul de leuprorelina are eficacitate comparabila cu terapii traditionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, in conditiile unui profil de siguranta si tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Initierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelina la pacientii cu cancer de prostata avansat amelioreaza semnificativ si durabil (pana la 10 ani) intervalul liber pana la progresia bolii si confera un avantaj statistic semnificativ de supravietuire (specifica si globala).

Terapia neoadjuvanta de deprivare androgenica cu Acetatul de leuprorelina asociata prostatectomiei radicale determina reducerea volumului prostatic la pana la 50% dintre pacienti si poate contribui la scaderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvanta cu Acetatul de leuprorelina asociata radioterapiei este benefica pentru pacientii cu cancer de prostata local avansat cu risc intermediar/crescut, determinand scaderea riscului de recurenta locoregionala si biochimica, prelungirea intervalului de progresie liber de boala precum si reducerea mortalitatii specifice.

Acetatul de leuprorelina este disponibil in trei forme de prezentare: lunara, trimestrala sau semestriala. Administrarea trimestriala sau semestriala creste complianta la terapie a pacientilor prin reducerea numarului de injectii precum si a numarului de vizite medicale, ca urmare a sincronizarii acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative si meta-analize demonstreaza ca Acetatul de leuprorelina are eficacitate si profil de siguranta echivalente cu alti analogi LHRH.

## **B. CANCER MAMAR**

Acetatul de leuprorelina este un agonist LHRH (GnRH) care actioneaza prin activare hipofizara cu cresterea initiala a nivelurilor de LH si FSH ce determina stimulare ovariana ("flare-up" estrogenic) urmata de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH si FSH si inhibitie ovariana.

In cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- si perimenopauzale, Acetatul de leuprorelina este (alaturi de tamoxifen) optiunea terapeutică standard. Date recente evidentiaza o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelina reprezinta o terapie adjuvanta eficienta, ce poate oferi un avantaj

de supravietuire si are un profil de siguranta si tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vietii raportata la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante in alegerea dintre ablatia ovariana cu analogi LHRH si polichimioterapie.

#### **I. CRITERII DE INCLUDERE IN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

**I.1.** Categorii de pacienti eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelina in cancerul de prostata

1. pacienti cu cancer de prostata hormonosensibil cu indicatie de terapie de privare androgenica primara (vezi mai jos) si care nu accepta castrarea chirurgicala sau la care aceasta este contraindicata

2. pacienti cu cancer de prostata hormonosensibil in stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativa)

3. pacienti cu cancer de prostata hormonosensibil in stadii local avansate, ca terapie neoadjuvanta/adjuvanta radioterapiei conventionale

4. pacienti cu cancer de prostata localizat si volum prostatic  $> 50 \text{ cm}^3$ , ca terapie neoadjuvanta brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invaziva)

5. pacienti cu cancer de prostata localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- si /sau adjuvanta radioterapiei conventionale si/sau brahiterapiei.

6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacientii cu carcinom de prostata local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).

7. recidiva biochimica, in faza hormonosensibila, dupa iradiere +/- prostatectomie

**I.2.** Parametrii de evaluare minima si obligatorii pentru initierea tratamentului cu acetat de leuprorelina la pacientii cu cancer de prostata

anamneza completa

examen fizic complet

teste sanguine: hemoleucograma completa, PSA total seric, fosfataza alcalina serica, creatinina serica, glicemie, ALAT/ASAT.

explorari radiologice: Rezonanta magnetica multiparametrica prostatica sau ecografie transrectala (pentru stadializare); Radiografie toracica

**I.3.** Evaluari complementare pentru initierea tratamentului cu acetat de leuprorelina la pacientii cu cancer de prostata

RMN de corp intreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)

suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificata confirmata doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisa) deoarece nici un test radiologic neinvaziv nu este fiabil -7 stadializare pN+

scintigrafia osoasa se recomanda in cazul existentei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau daca tumora este T3-4 sau slab diferentiata (scor Gleason  $> 7$ ) sau PSA  $> 20 \text{ ng/l}$

#### **II. SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTILOR IN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

Terapia cu acetat de leuprorelina se prescrie pacientilor care indeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

SCHEME TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU PACIENTII CU CANCER DE PROSTATA IN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA

Acetatul de leuprorelina se administreaza lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (in functie de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenica primara la pacientii cu cancer de prostata hormonosensibil in stadii avansate:

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

2. Terapie paleativa la pacientii cu cancer de prostata hormonosensibil in stadiu metastatic simptomatic:

acetat de leuprorelina lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioada stabilita de medicul specialist oncolog in functie de evolutia simptomatologiei si nivelul calitatii vietii, care trebuie sa fie superioara sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obtinerea unui nivel seric de castrare (testosteron  $< 50 \text{ ng/ml}$ ) poate constitui un criteriu de intreruperea a terapiei cu acetat de leuprorelina (sau alti analogi de LHRH)

3. Terapie neoadjuvanta 2-4 luni/concomitenta (+2 luni) iradierii pentru:

**3.a.** pacienti cu risc D'Amico intermediar (PSA intre 10-20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2 c) sau cu risc estimat de afectare ganglionara  $> 15\%$  sau "bulky disease" (formatiune tumorală mare/ $> 50\%$  biopsii pozitive):

acetat de leuprorelina, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei/ brahiterapiei si continuat timp de 4 luni dupa initierea acesteia

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

acetat de leuprorelina lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2-9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei si continuat timp de 18-36 luni dupa initierea acesteia

**3.c.** pacienti cu cancer de prostata cu risc D'Amico scazut (T1-2 a-b si PSA < 10 ng/ml si scor Gleason < 7) si volum prostatic > 50 cm<sup>3</sup>, ca terapie neoadjuvanta, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

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

**4.** Pacienti cu cancer de prostata cu risc crescut (Scor Gleason 8-10 sau T3-, ca terapie adjuvanta radioterapiei conventionale si/sau brahiterapiei:

acetat de leuprorelina lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2- 3 luni anterior radioterapiei si continuat timp de minim 6 luni dupa initierea acesteia (maxim 3 ani).

**5.** Pacienti pN+ sau cu risc mare de recurenta biologica dupa prostatectomie radicala (pNo dar scor Gleason 8-10 sau timp de dublare a PSA:: 12 luni):

acetat de leuprorelina lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

**6.** Recidiva biochimica postiradiere (+/- prostatectomie radicala): HT intermitenta, cu perioade de hormonoterapie de 6-12 luni, alternand cu perioade de pauza, in functie de simptomatologia, calitatea vietii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluata cand PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv cand PSA > 3 ng/ml dupa RTE.

Doza de acetat de leuprorelina trebuie administrata integral (nu se fragmenteaza din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicala. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabila, locurile de injectare trebuie schimbate periodic. Desi s-a demonstrat ca suspensia este stabila timp de 24 de ore dupa reconstituire, se recomanda aruncarea acesteia daca nu este utilizata imediat.

Acetatul de leuprorelina poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2-4 saptamani de antiandrogeni) sau terapie combinata cu antiandrogeni > 1 luna (flutamida, bicalutamida).

Scheme recomandate de terapie combinata:

**A.** antiandrogen initiat simultan cu acetatul de leuprorelina si continuat pe o perioada de 2-4 saptamani - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

**B.** antiandrogen initiat simultan cu acetatul de leuprorelina si continuat pe o perioada de minimum 6 luni - recomandat pentru pacientii cu boala metastatica.

**III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE IN MONITORIZAREA PACIENTILOR IN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor in tratament cu acetat de leuprorelina vor fi efectuate la interval de 3-6 luni de catre medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

examen fizic complet;

teste sanguine: hemoleucograma completa, fosfataza alcalina serica, creatinina serica, PSA total seric +/- testosteron seric

**IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINA ALE PACIENTILOR CU CANCER DE PROSTATA**

**A.** Pacienti care au contraindicatii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelina: hipersensibilitate cunoscuta la acetatul de leuprorelina, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipientii

**B.** Pacienti cu cancer de prostata metastatic si risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasa), a caror pondere reprezinta circa 4-10% din totalul cazurilor in stadiu M1.

**V.** Prescriptori: initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

**B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINA**

**CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA IN TRATAMENTUL SPECIFIC SI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENTELE CU ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINA**

Endometrioza afecteaza circa 10% dintre femeile aflate in perioada fertila, fiind responsabila pentru aproximativ 15-25% dintre cazurile de durere pelviana si corelandu-se intr-o maniera foarte stransa cu simptomele de dismenoree.

Prevalenta exacta a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu exista pana in acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind inca reprezentat de identificarea prin laparoscopie si confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometrozei este initiata frecvent pe criterii clinice si/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) si este adesea empirica, urmarind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuata de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) si/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogestrel, Depo-provera, agonisti ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelina este un agonist GnRH care actioneaza prin activare hipofizara cu cresterea initiala a nivelurilor de LH si FSH ce determina stimularea ovariana ("flare-up" estrogenic) urmata de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH si FSH si inhibitie ovariana. De asemenea, exista dovezi privitoare la mecanisme de actiune complementare precum stimularea apoptozei si reducerea proliferarii celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B si VEGF).

Acetatul de leuprorelina este o medicatie eficienta si bine tolerata in terapia endometriozei, beneficiile constand in ameliorarea simptomatologiei dureroase precum si in reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandata a terapiei este de maximum 6 luni.

Exista experienta clinica privitoare la administrarea acetatului de leuprorelina pe termen lung (peste 6 luni) in asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinatii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioza in stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" consta in prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum si in prevenirea demineralizarilor osoase secundare terapiei de lunga durata cu agonisti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente sustin administrarea acetatului de leuprorelina pentru terapia infertilitatii asociate endometriozei. Studii clinice atesta ca terapia cu acetat de leuprorelina pe o perioada de 3-6 luni anterior fertilizarii in vitro creste de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterina survine la 20-50% dintre femeile de varsta fertila, fiind cel mai frecvent tip de afectiune tumorala benigna.

Simptomatologia clinica este extrem de asemanatoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzatie de presiune intrapelvica, dismenoree, menometroragie, disfunctia organelor reproducatoare precum si a celor adiacente.

Este important de subliniat ca leiomiomatoza uterina este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate in SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifica utilizarea acetatului de leuprorelina in tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de actiune sugerat consta in inhibitia de catre acetatul de leuprorelina a cailor de semnalizare mediate de estradiol si progesteron, cu reducere consecutiva a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelina pe o perioada de circa 3-4 luni preoperator determina, in afara reducerii semnificative a volumului uterin si lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei si hematocritului precum si reducerea semnificativa a simptomatologiei dureroase pelviene.

#### **I. CRITERII DE INCLUDERE A PACIENTILOR IN PROTOCOLUL PENTRU TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

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

**A.** Paciente cu diagnostic/suspiciune clinica de endometrioza care nu accepta interventia chirurgicala sau la care aceasta este contraindicata, pentru ameliorarea simptomatologiei

**B.** Paciente cu diagnostic/suspiciune clinica de endometrioza ca terapie adjuvanta pre- si/sau postoperatorie

**C.** Paciente cu infertilitate secundara endometriozei, anterior fertilizarii in vitro

**D.** Paciente cu diagnostic de leiomiomatoza uterina, ca terapie adjuvanta anterior interventiei chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

**E.** Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoza uterina si care nu accepta interventia chirurgicala sau la care interventia chirurgicala este contraindicata, pentru ameliorarea simptomatologiei

**2. Parametrii de evaluare minima si obligatorii pentru initierea tratamentului cu acetat de leuprorelina**

**A.** Anamneza completa (inclusiv cu istoricul menstruelor)

**B.** Examen fizic complet

**C.** Ultrasonografie pelviana

**D.** Exame de laborator: hemoleucograma, VSH, sumar de urina, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

**E.** Test de sarcina

**F.** Prezenta leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) si/sau histopatologic

**3. Evaluari complementare pentru initierea tratamentului cu acetat de leuprorelina**

**A.** Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - in anumite cazuri (de ex. paciente cu ascita/endometrioza severa cu infertilitate secundara)

**B.** Alte investigatii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

#### **II. SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINA IN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

Terapia cu acetat de leuprorelina se prescrie pacientelor care indeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de catre medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

**1. Endometrioza**

Acetat de leuprorelina 3,75 mg o data pe luna sau 11,25 mg o data la trei luni, timp de 6 luni

**2. Endometrioza severa, dificil controlata**

Acetat de leuprorelina 3,75 mg o data pe luna sau 11,25 mg o data la trei luni, timp de 6 luni

+ terapie "add-back" (progesteron sau combinatii estro-progestative) in scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscaciune vaginala, demineralizari osoase).

**3. Endometrioza cu infertilitate secundara**

Acetat de leuprorelina 3,75 mg o data pe luna sau 11,25 mg o data la trei luni, timp de 3-6 luni anterior fertilizarii in vitro

**4. Leiomiomatoza uterina**

Acetat de leuprorelina 3,75 mg o data pe luna sau 11,25 mg o data la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuprorelina trebuie administrata integral (nu se fragmenteaza din cauza caracteristicilor de eliberare).

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

Desi s-a demonstrat ca suspensia este stabila timp de 24 de ore dupa reconstituire, se recomanda aruncarea acesteia daca nu este utilizata imediat.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelina

La initierea terapiei cu acetat de leuprorelina, avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament. Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelina sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurari de sanatate decizia de intrerupere a terapiei.

**III. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE IN MONITORIZAREA PACIENTELOR IN TRATAMENT CU ACETAT DE LEUPRORELINA**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientelor in tratament cu acetat de leuprorelina vor fi efectuate lunar de catre un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilitatii pelviene, a dispuneunii severe precum si a induratiei pelviene. Sensibilitatea si induratia pelviana vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu si Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill).

Pentru cazurile la care se considera oportuna/necesara administrarea prelungita (peste 6 luni) de acetat de leuprorelina, se recomanda evaluarea prin osteotomodensitometrie a densitatii minerale osoase lombare la un interval de pana la 12 luni de la initierea terapiei.

**IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE DE LA TRATAMENTUL CU ACETAT DE LEUPRORELINA ALE PACIENTELOR CU ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINA**

**A. Paciente care au contraindicatii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelina:**

**1)** hipersensibilitate cunoscuta la acetatul de leuprorelina, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipientii

**2)** femei gravide sau care intentioneaza sa ramana gravide in timpul acestui tratament

**3)** paciente cu sangerare vaginala nedagnosticata

**B.** Acetatul de leuprorelina trebuie administrat cu precautie la femeile care alapteaza.

**V. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea obstetrica ginecologie

**ANEXA Nr. 47**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 165, cod (L040C), DCI: GOSERELINUM



**A. Definitia afectiunii:**

Cancer de san diagnosticat in stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)  
Cancer de san in stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)  
Cancer de prostata (Goserelin, implant, 3,6 mg si Goserelin implant 10,8 mg)

**B. Stadializarea afectiunii:**

Cancer de san in stadiu avansat (Stadiile III si IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)  
Cancer de san diagnosticat in stadiu precoce (Stadiul I si II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)  
Cancer de prostata care raspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)  
Cancer de prostata (Goserelin implant 10,8 mg):  
Carcinomului de prostata metastazat;  
Carcinomului de prostata local avansat, ca o alterantiva la orhiectomie bilaterala;  
Adjuvant al radioterapiei la pacientii cu carcinom de prostata localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;  
Adjuvant inainte de radioterapie la pacientii cu carcinom de prostata localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;  
Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacientii cu carcinom de prostata 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 premenopauza sau perimenopauza;  
Parametrii clinico-paraclinici:  
- cancerului de san in stadiu avansat care raspunde la tratamentul hormonal.  
- cancer de san diagnosticat in stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativa la chimioterapie

**2. Cancerul de prostata:**

- Goserelin implant, 3,6 mg: Varsta, sex: barbati  
Parametrii clinico-paraclinici: cancer de prostata care raspunde la tratament hormonal.  
Goserelin implant, 10,8 mg:  
Varsta, sex: barbati  
Parametrii clinico-paraclinici:  
- in tratamentul carcinomului de prostata metastazat;  
- in tratamentul carcinomului de prostata local avansat, ca o alterantiva la orhiectomie bilaterala;  
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacientii cu carcinom de prostata localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;  
- ca tratament adjuvant inainte de radioterapie la pacientii cu carcinom de prostata localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;  
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacientii cu carcinom de prostata 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, in peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, in peretele abdominal anterior, la fiecare 12 saptamani.

Perioada de tratament:

- Goserelin implant, 3,6 mg:

In cancerul de san incipient: cel putin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut si/sau HER2 pozitiv

- Goserelin implant 10,8 mg: In tratamentul adjuvant al radioterapiei in tratamentul cancerului de prostata avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani

Durata optima a tratamentului adjuvant nu a fost stabilita; intr-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat ca tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determina ameliorarea semnificativa a duratei de supravietuire comparativ cu radioterapia izolata (Goserelin implant 10,8 mg)

**E. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de san:

examen fizic,

examene de laborator ale sangelui,

imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, in functie de evolutia bolii)

Cancerul de prostata:

monitorizarea PSA;

creatinina, hemoglobina si monitorizarea functiei hepatice;  
scintigrafie osoasa, ultrasunete si radiografie pulmonara.

Periodicitate:

In cancerul de san avansat: evaluarea raspunsului dupa primele 3 luni de tratament, apoi ori de cate ori este necesar, in functie de evolutia bolii.

In cancerul de san incipient: examen fizic la fiecare 3-6 luni in primii 3 ani, la fiecare 6-12 luni pentru urmatorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilateralala si contralateralala 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 alti analogi LHRH sau la oricare dintre excipienti.  
Sarcina

Utilizarea goserelin in timpul alaptarii nu este recomandata

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicatii pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelina, la alti analogi LHRH (cum sunt: goserelina, leuprorelina, triptorelina, buserelina) sau la oricare dintre excipienti.

**G. Prescriptori:** initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala. Continuarea tratamentului se face de catre medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati

## **B. ENDOMETRIOZA**

**A. Definitia afectiunii:**

Endometrioza

**B. Stadializarea afectiunii:**

Endometrioza stadiile I, II, III si IV

**C. Criterii de includere (varsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):**

- varsta, sex: femei diagnosticate cu endometrioza  
- parametrii clinico-paraclinici: prezenta leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) si/sau histopatologic

**D. Tratament (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**

doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, in peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

perioada de tratament: numai pe o perioada de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

parametrii clinico-paraclinici:

- clinic: amelioreaza simptomatologia, inclusiv durerea  
- paraclinic: reduce dimensiunile si numarul leziunilor endometriale.  
periodicitate: evaluarea raspunsului dupa primele 3 luni de tratament, apoi ori de cate ori este necesar, in functie de evolutia bolii.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum

La initierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurari de sanatate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.

Daca medicul curant constata aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianta a pacientilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurari de sanatate decizia de intrerupere a terapiei.

**E. Criterii de excludere din tratament:**

Contraindicatii:

Hipersensibilitate la goserelin, la alti analogi LHRH sau la oricare dintre excipienti.

- Sarcina.

- Utilizarea implantului cu Goserelin in timpul alaptarii nu este recomandata.

Comorbiditati: Curele de tratament nu trebuie repetate datorita riscului aparitiei demineralizarii osoase. S-a dovedit ca terapia de substitutie hormonala, aditionala (un preparat estrogenic si un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioza, reduce demineralizarea osoasa, precum si simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precautie la femeile cu afectiuni metabolice osoase  
Non-responder  
Non-compliant

**F.** Reluare tratament (conditii) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorita riscului aparitiei demineralizarii osoase.

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

**ANEXA Nr. 48**

Protocol terapeutic corespunzator pozitiei  
nr. 166, cod (L047E), DCI: TRIPTORELINUM

#### **A. PUBERTATE PRECOCE**

Pubertatea precoce se defineste prin aparitia semnelor de dezvoltare pubertara la o varsta mai mica cu 2 DS decat varsta medie de intrare in 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 baieti si/ sau aparitia pilozitatii puboaxilare P2 la ambele sexe.

Desi la o privire superficiala instalarea precoce a pubertatii nu pare a avea impacte majore asupra starii de sanatate, instalarea precoce a pubertatii se asociaza cu o talie finala adulta mica, cu un impact psihologic negativ asupra fetitelor menstruate la varste mici si, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se insoteste de o accelerare a vitezei de crestere (caracteristica pubertara), dar de inchiderea prematura a cartilajelor de crestere, astfel incat talia adulta finala va fi mai mica decat talia tinta genetic. O serie de studii observationale au descris o talie medie de 152 cm in cazul fetelor si de 156 cm in cazul baietilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferente de inaltime fata de media populationala de 10 cm in cazul sexului feminin si de 20 cm in cazul sexului masculin (Bar si colab 1995, Kauli si colab., 1997).

Pubertatea precoce adevarata se defineste ca fiind aparitia semnelor de dezvoltare pubertara ca urmare a activarii gonadostatului hipotalamic, cu cresterea eliberarii pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") si consecutiv cresterea secretiei de LH si FSH.

La sexul feminin cea mai frecventa este pubertatea precoce adevarata idiopatica, a carei etiologie este necunoscuta; in cazul baietilor pubertatea precoce adevarata se datoreaza mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de electie al pubertatii precoce adevarate este cu superagonisti de GnRH, care determina scaderea eliberarii pulsatile hipofizare de LH si FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adreseaza indeosebi pubertatii precoce adevarate idiopatic, dar si pubertatii precoce adevarate secundare pseudopubertatii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adreseaza si pubertatii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitala SNC), precum si pubertatilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai daca dupa rezolvarea etiologica procesul de maturizare precoce persista.

Eficienta tratamentului asupra vitezei de crestere, a maturizarii osoase (apreciate prin radiografia de carp mana nondominanta) si asupra taliei finale este cu atat mai mare cu cat tratamentul este initiat mai rapid.

##### **I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN**

**1.** Categoriile de pacienti eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

**A.** Pacientul prezinta diagnostic clinic si paraclinic de pubertate precoce adevarata idiopatica stabilit astfel:

**1.** Criterii clinice:

- varsta mai mica de 8 ani la sexul feminin si 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatica centrala cu debut de granita (varsta 8-9 ani la sexul feminin si respectiv 9-10 ani la sexul masculin) beneficiaza de tratament daca au varsta osoasa  $\leq$  12 ani si talia adulta predictata  $<$  2 DS fata de talia lor tinta genetic, cu avizul comisiei de experti;

- accelerarea vitezei de crestere ( $> 6$  cm/an) remarcata de parinti sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapida (in mai putin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- aparitia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/ cresterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3-4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioara varstei cronologice.

## 2. Criterii paraclinice:

- varsta osoasa superioara varstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevarat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$  sc  $\geq 5 \pm 0,5$  mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil  $\geq 70 \pm 10$  pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariana  $\geq 1,8$  ml si/sau identificarea ecografica a endometrului diferentiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariana sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian  $\geq 1,9$  ml si aspect multifolicular al ovarelor);
- daca determinarile serice hormonale bazale evidentiaza LH  $\geq 1$  mUI/ml si/sau estradiol  $\geq 30$  pg/ml\* nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\* o valoare a estradiolului  $\geq 30$  pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugereaza pubertate precoce periferica care se va evalua suplimentar si care nu beneficiaza per primam de terapie cu superagonisti de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostica o are profilul hormonal.

**B.** Sunt exclusi de la tratamentul cu triptorelin pacientii care prezinta pubertate precoce adevarata de cauza tumorală, înainte de rezolvarea etiologica sau pacientii cu pseudopubertate precoce; fac exceptie pacientii care dezvoltă pubertate precoce adevarata secundar activitatii gonadice independente, caz in care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifica a pseudopubertatii precoce adevarate. De asemeni se exclud pacientii a caror varsta osoasa depaseste 12,5-13 ani la momentul diagnosticarii.

2. Parametrii de evaluare minima si obligatorii pentru initierea tratamentului cu triptorelin (evaluari nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- varsta osoasa superioara varstei cronologice cu minim 1 an
- niveluri plasmatic crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau dupa stimulare cu Triptorelin solubil
- aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluari complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente in dosarul pacientului pentru initierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generala: glicemie, transaminaze, uree, creatinina
- Dozari hormonale: explorarea functiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci cand contextul clinic o impune.
- Imagistica computer-tomografica sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

## II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENTII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVARATA

Pacientii eligibili vor fi prioritizati in functie de

### A. Criterii clinice:

- varsta - cu cat varsta este mai mica si tratamentul este mai precoce, cu atat eficienta este mai mare, castigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizarii - se vor trata de electie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar in urmatorul in mai putin de 3 luni;
- gradul dezvoltarii pubertare Tanner;
- talia estimata - cu cat aceasta este mai redusa, indicatia de tratament este mai puternica.

### B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic bazale sugestive pentru debut pubertar sau raspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferentierea endometrului la ecografia utero-ovariana
- avans rapid al varstei osoase.

## III. SCHEMA TERAPEUTICA A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVARATA IN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administreaza pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze apartinatorii asupra eficacitatii, a reactiilor adverse si a vizitelor periodice pentru administrarea si monitorizarea tratamentului. Tratamentul se initiaza si se controleaza doar in centrele specializate in tratarea si monitorizarea acestei afectiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26-28 zile in dozele mentionate in prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar in functie de greutate, ci si de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE URMARITE IN MONITORIZAREA PACIENTILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN**

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi numit mai jos medic evaluator.

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

La interval de 6 luni

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

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

Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

Încetinirea procesului de maturizare osoasă

LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

Îmbunătățirea prognosticului de creștere

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

Simptomatologie și semne clinice controlate

LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare

Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

Mentineră prognosticului de creștere nefavorabil

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

○ Simptomatologie evolutivă

○ Avansarea vârstei osoase

○ Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare

○ Prognostic de creștere nefavorabil

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

**a)** La inițierea terapiei cu triptorelin avizul comisiei casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament.

**b)** După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

**c)** Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5.** Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (INTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENTILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienți care nu îndeplinesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;

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

- Complianță scăzută la tratament și monitorizare;

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

**N.B.:** Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul comisiei casei de asigurări de sănătate.

#### **B. ENDOMETRIOZA**

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

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

- Stadiul I - Endometrioza minora
- Stadiul II - Endometrioza usoara
- Stadiul III - Endometrioza moderata
- Stadiul IV - Endometrioza severa

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonisti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determina stoparea 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. Crampetele 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):

- sangerari în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri alte membrilor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sange în urina sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioza.

##### Criterii paraclinice

Laparoscopie cu punctie biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic.

#### **II. Schema de tratament cu triptorelina**

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atenă pregătire a injectiei, 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 (functionale 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 inițierea terapiei cu triptorelina, avizul al casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament cu 3,75 mg triptorelina la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelina sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

##### Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## **C. CANCER DE PROSTATA**

**Indicatie:**

Cancer de prostata hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

**I. Criterii de includere in tratamentul cu triptorelina:**

**1. Categoriile de pacienti eligibili pentru tratament:**

- Pacientul prezinta diagnostic clinic si paraclinic de carcinom de prostata avansat local sau metastatic.

**2. Parametrii de evaluare minima si obligatorie pentru includerea pacientilor in tratament cu triptorelina:**

- buletin histopatologic

- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatica; scintigrafie sau CT osos)

- PSA

- Hemoleucograma

- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfataza alcalina, uree, creatinina, glicemie.

**II. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

Reevaluarile pentru monitorizarea pacientilor din programul terapeutic cu triptorelina vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicala.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutica:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;

- scaderea PSA-ului si Testosteronul la nivelul de castrare ( $T < 5 \text{ ng/ml}$ );

- examene imagistice de reevaluare;

- hemoleucograma;

- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

**III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostata in tratamentul cu triptorelin**

Terapia cu triptorelin se administreaza pacientilor care indeplinesc criteriile de includere in prezentul protocol.

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund. Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repeta la fiecare 4 saptamani (28 de zile).

- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repeta la fiecare 3 luni (90 de zile).

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelina**

- Reactii adverse grave;

- Lipsa eficacitatii clinice si paraclinice.

**V. Interactiuni cu alte medicamente si alte forme de interactiune**

Nu se recomanda asocierea cu medicamente care cresc concentratia plasmatica a prolactinei, pentru ca acestea reduc numarul de receptori GNRH din hipofiza.

**VI. Reactii adverse in cancerul de prostata**

La inceputul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatica, senzatie de slabiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate cand testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la inceputul tratamentului. Astfel de manifestari sunt de obicei tranzitorii, disparand in 1-2 saptamani.

In timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reactii adverse (inrosirea fetei cu senzatie de caldura, scaderea libidoului, impotenta sexuala) sunt legate de scaderea concentratiilor plasmaticice de testosteron ca urmare a actiunii farmacologice a substantei active si sunt similare cu cele observate la alti analogi de GNRH.

**VII. Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decat cele asupra hormonilor sexuali si aparatului reproducator. In cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

**VIII. Medici prescriptori:** initierea se face de catre medicii din specialitatea oncologie medicala sau oncologie - radioterapie, dupa caz. Continuarea tratamentului se face de catre medicul din specialitatea oncologie/oncologie - radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de catre medicii de familie desemnati.

**Protocol terapeutic corespunzator pozitiei nr. 167, cod (L020F), DCI: BUPROPIONUM**

**I.** Forme farmaceutica: Forme farmaceutice orale

**II.** Indicatii: Episod depresiv major

**III.** Doze: 150-300 mg/zi

**IV.** Criterii de includere: Diagnostic ICD 10

**V.** Monitorizare: Toleranta, eficacitate, comorbiditati

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

**VII.** Prescriptori:

Initiere: medic in specialitatea psihiatrie.

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