

ORDIN nr. 1.386 din 8 martie 2024

privind modificarea [Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021](#) pentru aprobarea [protocoalelor terapeutice](#) privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), și a [normelor metodologice](#) privind implementarea acestora

EMITENT: **Ministerul Sănătății**PUBLICAT ÎN: **Monitorul Oficial nr. 219 din 15 martie 2024**Data intrării în vigoare: **15 Martie 2024**Forma consolidată valabilă la data de **08 Mai 2024****Prezenta formă consolidată este valabilă începând cu data de 15 Martie 2024 până la 08 Mai 2024**

Văzând Referatul de aprobare nr. AR/4.458/2024 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 1.777 din 8.03.2024 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile [art. 291 alin. \(2\) din Legea nr. 95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile [art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

luând în considerare [art. 4 alin. \(5\) pct. 11 din Legea nr. 134/2019](#) privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul [art. 7 alin. \(4\) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010](#) privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al [art. 17 alin. \(5\) din Statutul](#) Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin [Hotărârea Guvernului nr. 972/2006](#), cu modificările și completările ulterioare,

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

ART. I

[Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021](#) pentru aprobarea [protocoalelor terapeutice](#) privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), și a [normelor metodologice](#) privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. Anexele nr. 1 și 2 se modifică conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

2. În [anexa nr. 3, la articolul 4, alineatul \(2\)](#) se modifică și va avea următorul cuprins:

"(2) Protocoalele terapeutice prevăzute la alin. (1), precum și cele modificate/completate din oficiu, asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate și avizate de președintele comisiei se înaintează, prin direcția de specialitate a Ministerului Sănătății, ANMDMR în vederea analizei critice și avizării, conform prevederilor legale în vigoare."

3. În [anexa nr. 3, articolul 5](#) se modifică și va avea următorul cuprins:

" ART. 5

Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:

I. Indicația terapeutică

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

2. Criterii de excludere

III. Tratament (va descrie, dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare,

perioada de tratament, ajustare doze, precauții speciale pentru utilizare etc.)

IV. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VI. Prescriptori"

ART. II

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

p. Ministrul sănătății,

Adriana Pistol,

secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

Mihaela Ion

ANEXA 1

MODIFICĂRI

la [anexele nr. 1](#) și [2](#) la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate [nr. 564/499/2021](#)

1. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM

1. Indicație

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienți adulți cu ciroză compensată - Child - Pugh A, tratați anterior cu agenți antivirali cu acțiune directă DAA și fără răspuns terapeutic

2. Criterii de includere

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect și complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecționist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecție) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică)

Comentarii:

1. Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice și evoluția nefavorabilă.

2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă, necesită și consultul și acordul medicului curant (hematolog, oncolog).

3. Pacienții cu coinfecție B - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB, utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv, dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleotidici/nucleozidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

4. Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.

5. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții posttransplant hepatic sau posttransplant de organe solide se vor efectua în centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/centrul de transplant care a luat în evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece sunt necesare asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții posttransplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor, iar medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

3. Evaluarea preterapeutică

- Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni față de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.

- Transaminazele serice (ALT, AST)

- Hemograma

- Albumina serică

- Bilirubina totală

- TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6

- Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

- Creatinina serică și clearance la creatinină

- Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

- Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)

- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puțin unul din acești parametri este pozitiv, se efectuează viremia VHB.

- Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienții cu transplant

- Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punctul de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

- Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

4. Criterii de excludere/Contraindicații

- Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susținut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)

- Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte

- Cancerale hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă postprocedură

- Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

- Pacienți cu insuficiență renală cronică severă (e GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sau pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă

În RCP-ul produsului este specificat faptul că „nu există suficiente date legate de tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul terminal și nu a fost studiat la pacienții cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la acești pacienți în absența altor opțiuni terapeutice”. Deci această contraindicație poate fi considerată o contraindicație relativă. Medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

- Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului și listarea graficului de interacțiuni posibile.

5. Tratament - posologie:

Comparații (SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg + VOXILAPREVIR 100 mg) - 1 cp/zi

Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

Monitorizarea tratamentului

• La terminarea tratamentului:

- transaminazele serice, hemograma, albumina, INR.

• La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

- viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel), se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

7. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie și medici din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASA OPSNAJ."

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

1. Carcinom ovarian

1. în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, recidivat cu neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină;

2.a. tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie;

2.b. în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie

ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică.

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul;
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară;
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO;
- mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă în cazul răspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie (indicația 2a);
- confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreținere în asociere cu bevacizumab (indicația 2b);
- boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă (indicația 1);
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină (indicațiile 1 și 2a) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină în combinație cu bevacizumab (indicația 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută;
- tratament anterior cu inhibitori PARP - dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia;
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni;
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

Pentru indicația 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pentru indicațiile 2a și 2b - până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib:

1. în monoterapie
2. sau în asociere cu bevacizumab

este 300 de mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Atunci când Olaparib este utilizat în asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este de 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maximum 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN;
- hemoleucograma - lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a) utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- b) insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- c) status de performanță ECOG 2-4;
- d) persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

2. Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum)

Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-) la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul;
- neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente;
- stadiu local avansat sau metastatic;
- status triplu negativ (HR-/HER2-);
- mutație germlinală a genei BRCA1/2, prezentă;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

NOTĂ:

Pot beneficia de olaparib pacienții cu această indicație terapeutică care au primit anterior olaparib din surse de finanțare diferite de Programul național de oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută;
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni;
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN;
- hemoleucograma - lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- status de performanță ECOG 2-4;
- persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

3. Cancer de prostată

1.a. Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germlinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

1.b. Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este indicată clinic.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

I. Criterii de includere:

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.a:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul;
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou;
- stadiu metastatic;
- mutație BRCA1/2 germlinală și/sau somatică prezentă;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.b:

- vârstă peste 18 ani;

- ECOG 0-1 și o speranță de viață de minimum 6 luni;
- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu, nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca aceasta să fi fost întreruptă cu minimum 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison;
- stadiu metastatic;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

NOTĂ:

Pot beneficia de olaparib pacienții cu această indicație terapeutică care au primit anterior olaparib din surse de finanțare diferite de Programul național de oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni*;
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*;
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate*;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.

* Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță după aceste intervale.

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg.

În caz de toxicitate, doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Pentru indicația 1.b, doza recomandată de abirateronă este de 1.000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1.000 mg de la momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/ prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x 2/zi).

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant;
- hemoleucograma și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.

NOTĂ:

Pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum).

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- status de performanță mai mare decât ECOG 2;
- persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

3. La [anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod \(H005E\): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM](#) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralgiile, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.

2. Determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minimum 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România

4. Imagistica - ideal rezonanță magnetică nucleară (IRM) sau tomografie computerizată (CT) hipofizară sau în regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast

5. Examen histopatologic ± imunohistochimie

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

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

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

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

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii;
2. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1;
3. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

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

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă);

- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

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

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

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

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

a) Agoniștii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina)

Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți.

Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală;

- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH modest crescute și IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului);

- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală;

- doza de Cabergolină recomandată: 2-4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp este asociat cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale, în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafață ai hormonului de creștere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu

analogi de somatostatina nu a dus la normalizarea concentrației de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatina și/sau Cabergolina.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice, cefalee și artralgie. Precauții și atenționări: dimensiunile tumorii pot crește rar (< 2% din pacienți), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatina, sau, mai degrabă, din cauza absenței tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficiența hipofizară este cea mai frecventă complicație și se amplifică odată cu trecerea timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenție.

Protocol de tratament

Indicații:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practică și în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale.

- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

- Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatina până la normalizarea parametrilor clinici pentru maximum 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

- Postoperator, în cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se va opta pentru:

- administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatina, inclusiv pasireotid, pegvisomant sau terapie combinată); sau
- reintervenția chirurgicală; sau
- radioterapie.

- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicală are puține șanse de reușite (de exemplu, tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%) se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I - vezi figura 1).

III. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatina

1. Categoriile de pacienți eligibili

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

* Această indicație se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

A. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienții care au contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație sau de selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienți operați și iradiați, nevinedecați după dubla terapie

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

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

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

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

Data	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.
------	--------	---------	---------	----------

Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b) Curba de GH seric în 24 de ore (minimum 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 de ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c) IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil, IRM cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a), b) sau c) prezente nu exclude eligibilitatea la tratament.

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

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

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

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

- Examen oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiogramă (EKG)

- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, ecocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare

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

- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn

- Ecografie tiroidiană

IV. Doze Lanreotid (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

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

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile, sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 de zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotidum Autogel la 56 de zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 de zile. Octreotid (Octreotidum LAR)

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

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

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH bazal sub 1 ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1, se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel), la recomandarea medicului endocrinolog. Pasireotid (Pasireotid LAR)

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

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. Monitorizarea pacienților cu acromegalie în timpul terapiei cu analogi de somatostatină

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

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

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

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie 'e0 jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici);

- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice;

- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară);

- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual);

- EKG și analize curente;

- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolină cel puțin 5 ani (anual).

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiati și 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică

A. Criterii de control terapeutic optim:

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml

• IGF1 = 1-1,3 X LSN pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet):

• Simptomatologie controlată

• GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de GH bazal înainte de tratament

• IGF1 $> 1,3$ x LSN, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică

• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

• GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% față de GH bazal înregistrat înainte de tratament

• IGF1 $> 1,3$ x LSN, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)

• Masa tumorală hipofizară evolutivă

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul național de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

VI. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu analog de somatostatin

• Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doza maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică antitumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

• Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2-4 mg/săptămână (minimum 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator, pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

• Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin

• Compliantă scăzută la tratament și monitorizare

VII. Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați, dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiati sau neiradiati, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol)

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină

VIII. Doze Pegvisomant

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF1. Concentrația serică

a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

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

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

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

A. La interval de 4-8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5-10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale ($1-1,3 \times \text{LSN}$) pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim;

b) determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) imagistică - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

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

c) examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi;

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

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

a) analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiati;

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

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiati și 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatina și Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul național de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

- Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/ neurologice

- Creșterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului, asociată cu orice creștere a concentrației plasmatică a bilirubinei totale

- Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului

XI. Algoritm terapeutic*)

*) Algoritmul terapeutic este reprodus în facsimil.

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei, adaptat după:

Giustina A., Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4): 667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330 (a se vedea imaginea asociată)

^1 Dacă abordarea chirurgicală nu este fezabilă.

^2 Postoperator, la pacienți cu niveluri de GH moderat crescute și IGF1 $< 2,5 \times \text{LSN}$.

Control optim: valori normale ale GH bazal și IGF1 (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criteriile de excludere)

Necontrolat: orice altă situație în afară de control optim

SSA: analog de somatostatina de generația I, octreotid sau lanreotid

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienții cu contraindicații operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenome invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 ($< 2,5 \times \text{LSN}$) și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la Cabergolină după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de

somatostatin. Se recomandă inițierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 de zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul este sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienții care îndeplinesc criteriile de răspuns parțial):

- Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni;
- Octreotidum LAR 30 mg im la 28 de zile, până la 40 mg la 28 de zile;
- administrarea Pegvisomant în monoterapie;
- evaluarea reintervenției chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, se va continua cu aceeași doză până la 3 ani la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați. Vor fi evaluați anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generația I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 de zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 de zile), asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);

- terapie cu analogul de somatostatin de generația a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/ 4 săptămâni este suboptimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

- radioterapie;
- tratament combinat: Pegvisomant și Pasireotide.

Pentru pacienții cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară a IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal).

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

XII. Prescriptori: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de «scrisoare medicală», în dozele și pe perioada recomandată în aceasta."

4. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

Pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, simptomatică (clasele II-IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

a) fracția de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;

b) fracția de ejeție a ventriculului stâng $> 40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;

și

peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv ≥ 600 pg/ml în fibrilație atrială);

și

dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situațiile, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum trebuie asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităților și tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicație în tratamentul insuficienței cardiace, în funcție de profilul clinic al pacientului.

2. Criterii de excludere:

- pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru dapagliflozinum);
- pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru empagliflozinum);
- diabet zaharat tip I;
- vârsta sub 18 ani;
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză;
- temporar, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum/ empagliflozinum.

III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustarea dozelor

Doza recomandată de dapagliflozinum/empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

IV. Contraindicații importante:

Dapagliflozinum/Empagliflozinum este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- în sarcină sau alăptare;
- în caz de intervenție chirurgicală majoră.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.

- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m² sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m² sau în dializă.

- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- Vârșnici (≥ 65 de ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoză diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

VI. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a) Siguranța tratamentului:

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/ empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum/empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b) Eficiența tratamentului:

- clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
- paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejeție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum/empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

VII. Prescriptori

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală."
