

## ANEXA

### MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008

1. După poziția 262 se introduc cinci noi poziții, pozițiile 263, 264, 265, 266 și 267, cu următorul cuprins:

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	263	L04AA26	DCI BELIMUMABUM
1.	264	J06BA01	DCI IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA
1	265	A10AE54	DCI COMBINATII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM)
1	266	L01CD04	DCI CABAZITAXELUM
1	267	J05AX6	DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC, CU MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 8 cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

#### ”DCI IMIGLUCERASUM

**Boala Gaucher** este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime ( $\beta$ -glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanțe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

**Diagnosticul specific** se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a  $\beta$  glucocerebrozidazei <15-20% din valoarea marilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-**diagnostic molecular**.

**Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituție enzimatică (TSE) și cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituție enzimatică**

#### **CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT**

**Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

**I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
  - a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
  - b. Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup> sau
  - c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> sau leucopenie simptomatică cu infecție
4. Boală osoasă simptomatică
5. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

**II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
  - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
  - b. Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup> sau
  - c. Neutropenie < 500/mm<sup>3</sup> sau leucopenie simptomatică cu infecție

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

## **B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

Tratamentul cu **Imiglucerasum** se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima velaglucerase alfa pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutați pe tratamentul cu imiglucerasum (utilizând același dozaj și aceeași frecvență), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Velaglucerase alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

**Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.**

## **C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele **obiective\***:

1. Anemia\*:
  - hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
    - ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
    - ≥ 12 g/dl (la bărbați)
2. Trombocitopenia\*:
  - fără sindrom hemoragic spontan;
  - trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
    - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
    - la valori normale (la pacienții splenectomizați)
3. Hepatomegalia\*
  - obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN <sup>1)</sup>
  - reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (după 1-2 ani de TSE)
  - 30-40% (după 3-5 ani de TSE)
4. Splenomegalia\*
  - obținerea unui volum splenic ≤ 2-8xN <sup>2)</sup>
  - reducerea volumului splenic cu: 30-50% (după primul an de TSE)
  - 50-60% (după 2-5 ani de TSE)
5. Dureri osoase\*
  - absente după 1-2 ani de tratament
6. Crize osoase\*
  - absente
7. Ameliorare netă a calității vieții
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creștere
- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului.....tabel I
- în cursul monitorizării.....tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu boala Gaucher tip 3.....tabel III

#### **D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:**

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienti), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepțional);

---

\* International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

<sup>1)</sup>multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

<sup>2)</sup>multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

#### **Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I**

**Tabelul I**

##### **Evaluare la stabilirea diagnosticului**

<b>Ex. Biumorale</b>	<b>Evaluarea organomegaliei**</b>	<b>Evaluarea bolii osoase</b>	<b>Ex. Cardio-Pulmonare</b>	<b>Calitatea Vietii</b>
----------------------	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hemoleucograma:</b> <b>Hemoglobina</b> <b>Nr. Trombocite</b> <b>Leucocite</b></li> <li>- <b>Markeri Biochimici*</b> <b>Chitotrioizidaza</b> (sau: <b>lyso GL-1; CCL18;</b> <b>etc<sup>1</sup></b>) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta</li> <li>- <b>Analiza mutatiilor</b></li> <li>- <b>Teste hepatice</b> AST/ALT bilirubina (directă si indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina</li> <li>- <b>Evaluari metabolice:</b> Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina</li> <li>- Teste optionale: imunoglobuline cantitativ capacitate totala de legare a Fe Vit B12</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Volumul splinei</b> (IRM/CT volumetric)</li> <li>2. <b>Volumul hepatic</b> (IRM /CT volumetric)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>IRM***</b> (sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral)</li> <li>2. <b>Rgr.</b> - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mană pentru varsta osoasă (pentru pacienti cu varsta <b>de</b> sau sub 14 ani)</li> <li>3. <b>DEXA</b> (de coloana lombara si de col femural <b>bilateral</b>)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>ECG</b></li> <li>2. <b>Rgr. toracic</b></li> <li>3. <b>Ecocardiografie</b> (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienti cu varsta mai mare de 18 ani.</li> </ol>	<p><b>SF-36 Health Survey</b> ( Raportarea pacientului - nivel de sanatate la nivel functional si stare de bine)</p>
---	---	--	--	--

<sup>1</sup> markeri sensibili ai activitatii bolii

\* unul dintre cele trei teste

\*\* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru **splina** = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

\*\*\* IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

**Tabelul II**

**Evaluare in cursul monitorizarii**

	Pacienti fara terapie de substituție enzimatică		Pacienti cu terapie de substituție enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
<b>Hemoleucograma</b>				
<b>Hb</b>	X		X	X
<b>Nr. trombocite</b>	X		X	X
<b>Markeri biochimici</b> <b>Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc<sup>1</sup>)</b> ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta	X			X(oricare din teste)
<b>Evaluarea organomegaliei*</b>				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X
<b>Evaluarea bolii osoase</b>				
1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 14 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X
<b>5.Ecografiografie inclusiv masurarea PSDV</b>				X
Teste bio-umorale***	X		X	
<b>Calitatea vietii</b>				
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X

<sup>1</sup> markeri sensibili ai activitatii bolii

\* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$ ; pentru **splina** =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

\*\* IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

\*\*\* A se vedea in tabelul I

**Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților  
cu Boală Gaucher tip III**

**Tabelul III**

	<b>Toti pacienti</b>	<b>Pacienti FARA terapie enzimatica</b>		<b>Pacienti CU terapie enzimatica</b>	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
<b>Antecedente personale neurologice</b>					
Debutul simptomelor	X				
<b>Retardul cresterii *</b>					
Debutul retardului de crestere	X	X		X	
Varsta osoasa	X	X		X	
<b>Examenul Nervilor Cranieni</b>					
Miscari oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lenta a unui obiect	X	X		X	
<b>Vorbirea</b>					
Disartrie	X	X		X	
<b>Alimentatie</b>					
Tulb de masticatie	X	X		X	
Tulb. de deglutitie	X	X		X	
<b>Stridor</b>	X	X		X	
<b>Postura capului</b>					
Retroflexie	X	X		X	
<b>Evaluare motorie</b>					
<b>Mioclonii</b>	X	X		X	
<b>motricitate fina</b>					
Prehensiune Index- Mediu (varsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
<b>Motricitate</b>					
<b>Slabiciune musculara</b>	X	X		X	
<b>Spasticitate</b>	X	X		X	

<b>Tremor in repaos si la intindere</b>	X	X		X	
<b>Manif. extrapiramidale</b>	X	X		X	
<b>Ataxie</b>	X	X		X	
<b>Reflexe</b>	X	X		X	
<b>Convulsii</b>					
Tip, Frecventa, Medicatie	X	X		X	
<b>Teste Neurologice</b>					
EEG	X		X		X
Audiograma	X		X		X
Potentiale auditive evocate	X		X		X

\* la pacientii cu varsta < 18 ani.”

**Prescriptori:** initierea, continuarea si monitorizarea tratamentului se realizeaza de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatria și pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o data pe an în Centrul Regional de Genetica Medicala din Cluj pentru copii si in Spitalul Clinic Judetean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj, pentru adulti

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E): **DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

### ”DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

#### I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: manifestari clinice tipice de acromegalie si/ sau afectiuni asociate: hiperhidroza, artralgiile, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arteriala, diabet zaharat, sindrom de apnee in 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 GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacientii diabetici)
3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.