

Ministerul Sănătății - MS

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 475/308/2017 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, din 26.04.2017

În vigoare de la 27.04.2017

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 300 bis din 27.04.2017. [Alege o consolidare.](#)

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98, cod (L032C): DCI FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM se modifică și va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	98	L032C	DCI	PEGFILGRASTIMUM"

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 220, cod (L04AX05): DCI PIRFENIDONUM se modifică și va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	220	L014AE	DCI	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ"

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193: DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se modifică și va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	193	J05AX66	DCI	OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM"

4. După poziția 225 se introduc doisprezece noi poziții, pozițiile 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236 și 237 cu următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ		COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	226	L01XE02	DCI	GEFITINIBUM
1.	227	L02BB04	DCI	ENZALUTAMIDUM
1.	228	J05AX65-G7	DCI	COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)
1.	229	J05AX65-G4	DCI	COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)

1	230	L01XC17	DCI	NIVOLUMABUM
1	231	L01XE15	DCI	VEMURAFENIBUM
1	232	L01XE23-25	DCI	COMBINAȚII: DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM)
1	233	B06AC02	DCI	ICATIBANTUM
1	234	R03AL04	DCI	COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)
1	235	R03AL06	DCI	COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)
1	236	R03AC13	DCI	FORMOTEROLUM
1	237	M01AE52	DCI	COMBINAȚII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 81 cod (L002G): DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multipla reprezinta cea mai invalidanta boala a adultului tanar, afectand un numar important de pacienti la varsta de maxima activitate socio-profesionala, avand deci implicatii socio-economice semnificative dar si o alterare severa a calitatii vietii a acestor pacienti. Singurul tratament eficient deocamdata aprobat pe plan intern si international in aceasta afectiune este cel imunomodulator, la pacientii diagnosticati cu sindrom clinic izolat (CIS), scleroza multipla - forma cu recurente si remisuni si in stadiile initiale ale formei secundar progresive, precum si pentru recurente care pot sa apara in formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de preventie secundara a invalidarii severe (fizice si mentale) la pacientii cu sindrom clinic izolat (CIS), scleroza multipla (in forma cu recurente si remisuni si in cea cu progresie secundara) intrucat in aceasta afectiune nu se cunoaste in prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienta au evidentiat in mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat in stadiul de "sindrom clinic izolat" (CIS) (cel putin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a cu administrare i.m. si pentru glatiramer acetat), cheltuielile directe (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evolutiei bolii) sunt semnificativ mai mici decat daca tratamentul se initiaza in formele mai avansate de boala.

I. Criteriile de includere a pacientilor cu scleroza multipla in tratamentul imunomodulator

1. diagnostic de certitudine de SM (SM clinic definită conform criteriilor Mc Donald), forma recurent-remisivă sau formă secundar progresivă

2. sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

II. Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

1. lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM

2. SM forma primar-progresivă

3. tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă (cu exceptia glatiramer acetatului)

4. sarcina în evoluție

5. alăptarea

6. intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

7. alte afecțiuni: afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficieta renala severa

8. imobilizare definitiva la pat (EDSS >= 8)

9. refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul

10. nerespectarea repetata de catre pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicala

III. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege ca prima solutie terapeutica, in functie de forma clinica de SM si complianta pacientului, urmatoarele medicamentele de linia I: Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, Teriflunomidum.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau esec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau intreruperea tratamentului administrat

Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:

- prezența a 4 sau mai multe pusee pe an (eșecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator - sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puțin 4 recăderi într-un an)
- progresia continuă a bolii
- reacții adverse severe.

În caz de esec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:

1. *întreruperea tratamentului imunomodulator*
2. *schimbarea medicamentului imunomodulator.*
3. *Schimbarea cu medicamentul de linia a IIa (Natalizumab) in urmatoarele situatii:*
 - *sub tratament pacientul face cel puțin 1 recadere clinica iar examenul IRM cerebral si spinal evidentiaza cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptanta intr-un an*
 - *boala are o progresie continua sub tratament de linia I*
4. *asocierea altor medicamente simptomatice*
5. *asocierea corticoterapiei de scurtă durată*
6. *administrarea unui medicament imunosupresor.*

A. Interferon beta 1b (medicamentele biologice corespunzatoare comercializate sunt identice ca indicatii, doze si mod de administrare)

1. Indicatii:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5*
- *sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)*
- *formele de scleroza multipla secundar progresiva cu scor EDSS de până la 6.5*

2. Doze si mod de administrare. 8 milioane UI/doza, 1 data la 2 zile, subcutatant

3. Observatii: Studiile clinice arata in general o eficacitate mai mare a acestui medicament la pacientii cu forme mai severe, chiar si atunci cand alte produse imunomodulatoare isi scad eficienta in timp, iar complianta pacientilor pare sa fie mai buna decat in cazul altor produse cu administrare asemanatoare

B. Interferon beta 1a cu administrare intramusculara

1. Indicatii:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5*
- *sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)*

2. Doze si mod de administrare: 30micrograme/doza, 1 data pe saptamana, intramuscular

3. Observatii: prezinta uneori avantajul unei mai bune compliante datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce il recomanda in special in formele de inceput ale bolii la pacientii foarte tineri.

C. Interferon beta 1a cu administrare subcutanata

1. Indicatii:

- *formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5*
- *sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala*
- *recaderile suprapuse uneia dintre formele cu evolutie progresiva*

2. Doze si mod de administrare: 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat. La pacientii intre 12 si 18 ani, se va administra doar in doza de 22 mcg s.c. de 3 ori pe saptamana.

3. Observatii: studiile comparative cu forma cu administrare intramusculara de interferon beta 1a au aratat ca statistic tratamentul cu doze mari si administrare frecventa poate avea efecte mai bune din punct de vedere clinic in timp in formele mai agresive de boala, insa pe de alta parte complianta la dozele mari administrate subcutan nu este la fel de buna ca la administrarea intramusculara.

D. Glatiramer acetat

1. Indicatii:

- formele de scleroza multipla cu recaderi si remisiuni cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- sindromul clinic izolat

2. Doze si mod de administrare: 20 mg/doza, o data pe zi, subcutanat. La adulti, peste 18 ani, se poate lua in considerare 40 mg/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.

3. Observatii:

a) poate fi utilizat si pentru pacientii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice si medicale

b) se poate recomanda acest medicament preferential la pacientii la care exista semne clinice si imagistice de pierdere axonala si atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

c) Este recomandat la pacienti cu tulburari psihiatrice sau la pacientii care au dezvoltat simptome psihiatrice sub tratament cu interferon

E. Teriflunomidum

1. Indicatii: scleroză multiplă recurent-remisivă.

2. Doza si mod de administrare: 14 mg/doza, o data pe zi, oral

3. Observatii:

a) nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă

b) precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu Teriflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatire plasmatica prelungit al natalizumabului

F. Natalizumab

1. Indicatii:

- medicament de linia a II-a pentru cazurile foarte active de SM cu recaderi si remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I sau teriflunomid nu a putut controla satisfactor activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) si nu la scorul EDSS.

- Medicament de linia I in formele foarte active de boala (mult mai rare): Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă remitentă severă, cu evoluție rapidă,definită prin 2 sau mai mult recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinu la IRM craniană sau o creșterese semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Doze si mod de administrare: 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

3. Observatii:

a) excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la initierea tratamentului

b) monitorizarea clinica, biologica și imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun intreruperea imediata a tratamentului:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă
- infecții în special cu germeni condiționat patogeni
- insuficiență hepatică
- reacții de hipersensibilitate

IV. Prescriptori: medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului national al bolilor neurologice - scleroza multipla"

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: FULVESTRANTUM

I. Indicatia terapeutica

Tratamentul neoplasmului glandei mamare, avansat loco-regional, metastatic sau recidivat, cu receptori estrogenici prezenți, la femeile post-menopauza, in caz de recidiva, in timpul sau după terapia antiestrogenica adjuvanta (la diagnosticul recidivei loco-regionale sau a bolii metastazate), sau in caz de evoluție sub tratament cu intenție paliativă cu un antiestrogenic, pentru pacientele cu boala local-avansata sau metastazată.

II. Criterii de includere in tratament

- vârstă \geq 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansata loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER +)
- status post-menopauzal
- dovada progresia bolii, in oricare dintre situațiile următoare:
 - in timpul sau după hormonoterapia adjuvanta, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanta SAU
 - in timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansata loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

- pacienti cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

IV. Doza si mod de administrare

Denumire comerciala si forma de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce contin 250 mg Fulvestrant în 5 ml solutie; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

Doza recomandata la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se exista beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traiectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie sa continue atâta timp cât pacientul prezinta beneficiu clinic sau pana când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabila).

Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.
- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traiectului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociata cu locul de administrare.
- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luat în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.
- Risc potențial pentru apariția osteoporozei.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen clinic complet
- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totala, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalina, LDH, albumina serica - periodic
- Examene imagistice - radiografii pulmonara, ecografie abdominala, ex CT / RMN, elastografie glande mamare si regiuni ganglionare, mamografii, scintigrafii osoasa - periodic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Fulvestrant:

Tratamentul va continua atâta timp cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.

- Progresie clinică sau imagistică, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:

○ Apariția leziunilor noi

○ Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente

- Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii - deteriorare simptomatică)

- Efecte secundare (toxice) nerecuperate

○ Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): greața, creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, astenie, reacții la locul injectării.

○ Reacții adverse frecvente (între 1% și $< 10\%$ incidenta): infecții ale tractului urinar, reacții de hipersensibilitate, anorexie, cefalee, trombo-embolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, erupții cutanate tranzitorii, durere de spate.

○ Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta): reducerea numărului de trombocite, insuficiența hepatică, hepatita toxică, creșterea nivelului gama-GT

- Decizia medicului

- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală."

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMAB se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: BEVACIZUMABUM

A. Definiția afecțiunii: Cancer colorectal

I. Stadializarea afecțiunii: metastatic

II. Criterii de includere

1. Cancer colorectal metastatic în asocieră cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere).

2. La pacienți cu:

a) vârsta > 18 ani

b) funcție hemato-formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF: neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$ și Hemoglobină ≥ 9 g/L, bilirubina serică $\leq 1,5 \times$ LSN, fosfataza alcalină $\leq 2,5 \times$ LSN sau $\leq 5 \times$ LSN în prezența metastazelor hepatice; ALT și AST $\leq 2,5 \times$ LSN sau $\leq 5 \times$ LSN în prezența metastazelor hepatice; creatinină serică $\leq 1,5 \times$ LSN sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

III. Criterii de excludere din tratament:

1. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

2. Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.

3. Tratamentul se oprește în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.

4. Instalare de efecte secundare severe:

- perforație gastro-intestinală

- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4

- evenimente tromboembolice arteriale

- embolism pulmonar, care pune în pericol viața (gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de grad < 3 trebuie atent monitorizați.

IV. Tratament

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau $7,5$ mg/kgc sau 15 mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostaticelelor)

V. Monitorizarea tratamentului (clinic și paraclinic)

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice
- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Reluare tratament (condiții)

- după tratarea efectelor adverse.

VII. Prescripatori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Definiția afecțiunii: Cancer mamar

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

a) în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic

b) în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina

II. Criterii de includere:

- a)** Vârstă peste 18 ani
- b)** Prima linie de tratament
- c)** ECOG 0-1
- d)** Status HER2 negativ (IHC 0 / + 1 sau FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate)
- e)** Stadiu metastatic
- f)** $Neu > 1.500/mm^3$, $tr > 100.000/mm^3$
- g)** Bilirubină $\leq 1,5$ mg/dl
- h)** Creatinină ≤ 2 mg/dl
- i)** $AST/ALT \leq 2 \times vn$ ($5 \times vn$ în cazul metastazelor hepatice)
- j)** $PT/PTT \leq 1,5 \times vn$, $INR \leq 1,5 \times vn$
- k)** Proteinuria absentă (dipstick)

III. Criterii de excludere/intrerupere:

- a)** Afecțiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)
- b)** Antecedente de AVC
- c)** Antecedente de tromboză venoasă profundă
- d)** Proteinurie
- e)** Progresia bolii

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Forma de administrare:

- a)** i.v. 10 mg/kgc, la 2 săptămâni
- b)** i.v. 15 mg/kgc, la 3 săptămâni

VI. Monitorizare:

- a)** Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;
- b)** Evaluarea imagistică.

VII. Prescripatori: medici specialiști Oncologie medicală

C. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar

Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (și de menținere a beneficiului terapeutic al chimioterapei de linia întâi) al pacienților cu cancer

pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

I. Stadializarea afecțiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:##
- Tratament de linia I-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,
- vârsta > 18 ani,
- status de performanță ECOG 0-1,
- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF neutrofile $\geq 1500 /\text{mm}^3$, trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$ și hemoglobină $\geq 9 \text{ mg/dL}$, bilirubina serică $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$, ALT și AST $\leq 5 \times \text{LSN}$; creatinina serică $\leq 1,5 \times \text{LSN}$

III. Tratament

- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.
- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienții vor fi urmăriți imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Istoric de hemoptizie mare
- Istoric de boală cardiacă:

a) Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA

b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)

c) Hipertensiune necontrolată medicamentos

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Metastaze cerebrale netratate

VI. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

D. Definiția afecțiunii - cancer renal

I. Stadializarea afecțiunii

- stadiul metastatic / local avansat

II. Criterii de includere

- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar
- Pacienți cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia I-a în asociere cu interferon alfa- 2b
- vârsta > 18 ani
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGFR

III. Tratament

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație cu interferon alfa;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

IV. Monitorizarea tratamentului

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare)
- funcția hepatică, medulară (lunar)

- investigații imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Status de performanță ECOG ≥ 3
- Perforație intestinală
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Istoric de boală cardiacă:
 - Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA
 - Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
 - Hipertensiune necontrolată medicamentos
 - Tromboza venoasă/condiții trombotice fără tratament
 - Tromboză arterială

VI. Reluare tratament (condiții)

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul

a) apariției unei tromboze venoase

b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.

VII. Prescriptori

- medici specialiști oncologie medicală."

8. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 89, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei.

- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA.

- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult.

- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

• afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

• reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

• evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se intrerupe dacă este cazul;

• dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

IV. PRESCRIPTORI:

Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translație bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat.
- S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 -5 milioane UI/m² și zi).

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

IV. PRESCRIPTORI:

Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- *Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.*

- *Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici:*

- *masă tumorală mare (> 7 cm),*
- *aparitia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),*
- *simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),*
- *splenomegalie depășind zona ombilicului,*
- *obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,*
- *afectare orbitală sau epidurală,*
- *efuziune seroasă sau leucemie.*

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- *Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.*

- *Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experiență clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).*

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- *Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.*

- *Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.*

- *La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia pulmonare.*

- *Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.*

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- *Reacții adverse:*

○ *Intrerupere tratament în caz de:*

- *afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;*
- *reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);*
- *evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se intrerupe daca este cazul;*
- *dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului*

- *Co-morbidități:*

- *Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.*
- *Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.*
- *Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.*

IV. PRESCRIPTORI:

- *Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.*

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- *Mielom multiplu*

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- *Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.*

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- *Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).##*

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

IV. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

E. Definiția afecțiunii

- Melanom Malign

I. Stadializarea afecțiunii Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

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

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm³
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- *Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)*
- *Granulocitele < 500/mm³ (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mm³ (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)*
- *ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)*
- *Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b*
- *Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),*
- *Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)*
- *Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică*
- *Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente*
- *Depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid*
- *Alăptarea*

V. Tratament

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m² zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

Tratament de întreținere, 10 milioane UI/m² subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranța dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/m², 3 zile pe săptămână.

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

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VII. Reluarea tratament

După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

VIII. Prescriptori Medici specialiști oncologie medicală. *Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.*

F. Definiția afecțiunii

Tumoră carcinoidă

I. Stadializarea afecțiunii - Tumoră carcinoidă

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

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu "sindrom carcinoid".

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

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (conditii) - NA

VI. Prescriptori- Medici specialști oncologie medicală

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C): DCI ERLLOTINIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: ERLLOTINIBUM

A. Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR

b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapeutic de primă linie

c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-3;

c) NSCLC local avansat / metastazat;

d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficiență hepatică sau renală severă;

b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcina/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

e) prezența/apariția mutației punctiforme T790M a EGFR;

f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg

VI. Monitorizare: imagistic (ex CT, +/- PET-CT);

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.

B. Definiția afecțiunii - Cancer de pancreas confirmat histo-patologic sau citologic

I. Stadiul local avansat sau metastatic

- stadiul local avansat sau metastatic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic sau boala local avansată;

- ECOG: 0 - 2;

- vârsta > 18 ani

- funcție hepatică și hematologică în limite normale.

III. Tratament

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;

- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;

- până la progresia bolii

IV. Monitorizarea tratamentului

- funcția hepatică și hemologică (lunar);

- investigații imagistice: eco, CT

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VI. 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."

10. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 98, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: PEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloidă cronice și a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile \geq 20%

- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- infecții documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;

- toleranță dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS; DFS)

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. leucemie mieloidă cronică

3. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară

4. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

Monitorizarea tratamentului:

- ex clinic:

○ semne vitale: temperatura, puls, tensiune arterială

○ apariția edemelor

○ dimensiunile splinei

- hemoleucograma

- probe hepatice și renale

- albumina serica
- probe bacteriologice
- ex sumar de urina - identificarea semnelor de glomerulonefrita acuta
- radiografie toracica; ecografie abdominala sau investigatii imagistice specifice ori de cate ori este considerat clinic necesar

Criteria de intrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acuta (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febra și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Rectii de hipersensibilitate

IV. Prescriptori:

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

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C): DCI CETUXIMAB se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: CETUXIMABUM

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII: cancer colorectal stadiul IV

II. CRITERII DE INCLUDERE

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic.

- in asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)
- ca tratament de prima linie in asociere cu FOLFOX
- in monoterapie la pacientii la care terapia pe baza de oxaliplatina si irinotecan a esuat si care prezinta intoleranta la irinotecan

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- Sarcină / alăptare
- ECOG \geq 3
- Reacții adverse de tip șoc anafilactic severe legate de perfuzie
- Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oara și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.
- Tumori KRAS mutant

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

În toate indicațiile, cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Doza inițială este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg cetuximab pe m².

Înainte a primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii sau apariția de reacții adverse netratabile.

Dacă în timpul tratamentului cu Cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

V. MONITORIZARE TRATAMENT

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio- pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Evaluare imagistică.

VI. PRESCRIPTORI

- medici specialiști oncologie medicală

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: *Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului*

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Cancer cu celule scuamoase avansat local/metastatic al capului și gâtului

II. CRITERII DE INCLUDERE

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât sau în cancerul recurent și/sau metastatic

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. *Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă*

2. *Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară*

3. *Sarcină / alăptare*

4. *ECOG \geq 3*

5. *Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de perfuzie*

6. *Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.*

IV. TRATAMENT

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m² Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. MONITORIZARE

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei.

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologii cardio-pulmonară preexistentă.

Evaluare imagistică.

VII. PRESCRIPTORI: medici specialiști oncologie medicală."

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C): DCI SORAFENIB se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: SORAFENIBUM

A. Definiția afecțiunii - Carcinomul hepatocelular (CHC)

I. Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib

- *CHC nerezecabil, local avansat/ metastatic sau,*

- *Contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co- morbiditatilor asociate sau,*

- *CHC potențial rezecabil care refuza intervenția chirurgicală sau,*

- *CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/ chirurgicale*

Diagnosticul de carcinom hepatocelular este susținut prin:

a) *Pentru tumori < 1 cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută: prin doua investigații imagistice (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/ contrast dinamic) sau,*

b) Pentru tumori > 1cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută printr-o investigație imagistică (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) sau

c) Examen histopatologic (HP). Puncția biopsie hepatică cu examen HP este necesară la pacienții fără ciroză hepatică și la pacienții cu hepatită/ciroză hepatică cunoscută la care examinările imagistice sunt neconcludente pentru CHC

- Vârsta > 18 ani.

- Indice de performanță ECOG 0-2.

- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:

a) Hb > 9 g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³

b) Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

c) Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2LSN).

* Atenționari: Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Clasa B sunt limitate.

- Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

- Pacienții pediatrici: nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu sorafenib la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

- La pacienții tratați cu sorafenib s-a observat o creștere a incidenței hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea a fost în general ușoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament și a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială va fi supravegheată în mod constant și tratată, dacă este necesar, conform practicilor medicale standard

- Pacienții vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani)

- Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Status de performanță ECOG \geq 3

- Insuficiență hepatică severă (Clasă Child-Pugh C)

- Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)

- Hipertensiune arterială necontrolată

- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă

- Beneficiu clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporară / definitivă, la latitudinea medicului curant):

• controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.

• în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.

• dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.

- la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
- apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
- ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces.

V. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografe și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

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.

B. Definiția afecțiunii: carcinomul renal

I. Criterii de includere in tratament

1. Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil pentru următoarele categorii de pacienți:

- La pacienți netratați anterior sistemic,
- Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza sau inhibitori de m-TOR sau anti- VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau,
- Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza și inhibitori de m-TOR care au progresat sub aceste terapii sau,
- Tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii

2. Vârsta > 18 ani

3. Indice de performanță ECOG 0-2

4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:

- Hb > 9 g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³
- Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Status de performanță ECOG \geq 3
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6 luni)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant)
 - controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.
 - în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.
 - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.
 - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
 - apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
 - ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.
- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces.

V. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

Perioada de tratament: Conform RCP, tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

VI. Monitorizare

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografe și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse

medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

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.

C. Definiția afecțiunii: carcinomul tiroidian

I. Indicații:

Tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

II. Criterii de includere:

a) Diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

b) Carcinom tiroidian diferentiat refractar la iod radioactive (IRA) definit ca:

- prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
- administrarea cumulată de IRA $\geq 22,2$ GBq sau
- apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau
- după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt

c) Vârstă > 18 ani

d) ECOG 0-2

e) TSH < 0,5 mU/L

f) Leziuni măsurabile conform RECIST

g) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:

- Hb > 9 g/dl, Le > 3.000/mm³, N > 1.000/mm³, Tr > 60.000/mm³
- Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

h) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)

III. Criterii de excludere:

a) Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)

b) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)

c) Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6 luni)

d) Hipertensiune arterială necontrolată

e) Sarcină / alaptare

f) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

a) Toxicitatea cutanată

b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib

c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib

d) ICC - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib

e) apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.

f) ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a

tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 400 mg x 2/zi p.o.

Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conținut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenționează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar de apă.

Conform RCP, în cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat, doza de sorafenib va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de sorafenib poate fi scăzută la 400 mg zilnic (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) și în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei la un comprimat de 200 mg o dată pe zi.

După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de sorafenib poate fi crescută.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografe și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

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."

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 107 cod (L042C): DCI SUNITINIB se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal (RCC) avansat și/sau metastatic

2. Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

II. Criterii de includere pentru indicația - carcinom renal:

a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare

b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată / metastatică):

i. care nu au primit tratament sistemic anterior

ii. după tratament anterior cu citokine (interferon si / sau interleukina-2) sau nu se califică pentru aceste terapii

c. vârstă > 18 ani

d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2

e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

i. probe hepatice: bilirubina totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;

ii. probe renale: CICr $\geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare = 0, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (5,6 mmol/L), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$

f. valori normale ale TA (TA sistolică < 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

g. poate fi administrat la pacienți cu insuficiența hepatică Child-Pugh A sau B

Criterii de includere pentru indicația - GIST:

a. Diagnostic histopatologic de tumora stromala gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic

b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)

c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament

d. vârstă > 18 ani

e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2

f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

i. probe hepatice: bilirubina totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;

ii. probe renale: CICr $\geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare=0, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (5,6 mmol/L), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$

g. valori normale ale TA (TA sistolică < 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg)

h. poate fi administrat la pacienți cu insuficiența hepatică Child-Pugh A sau B

III. Tratament

Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

• Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni

• Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

• Doza minimă = 25 mg

• Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală

• Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

• Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

• Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)

• Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. Reacții adverse: apariția toxicităților inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 - 2006

b. Co-morbidități:

i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum

1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)

2. bypass cu greafă pe artere coronariene/periferice

3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică

4. *accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor*

5. *embolism pulmonar*

iii. *Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C*

Criteria de excludere:

b. *metastaze cerebrale necontrolate neurologic*

c. *infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni*

d. *insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA*

e. *hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni*

f. *ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună*

g. *diateze hemoragice, coagulopatii*

h. *plăgi dehiscente*

i. *fracturi, ulcere, leziuni nevindecate*

j. *tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)*

k. *sarcină*

V. *Criteria de întrerupere a tratamentului (temporar / definitiv la latitudinea medicului curant)*

• *Hipertensiune arterială severă*

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.

• *Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C*

• *Manifestări clinice de ICC*

• *Fracție de ejeție cu 20% sub valoarea de la inițierea tratamentului și fără dovezi clinice de ICC**

• *Microangiopatie trombotică*

• *Pancreatita*

• *Insuficiență hepatică*

• *Sindrom nefrotic*

• *Formarea unor fistule*

• *Intervenții chirurgicale majore*

Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

• *Edem angioneurotic determinat de hipersensibilitate*

• *Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală -impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant*

• *Fasceită necrozantă*

• *Hipoglicemie (se recomandă întreruperea temporară a sunitinibului)*

* *Se recomandă întreruperea dozei de sunitinib și/sau reducerea dozei administrate dacă fracția de ejeție scade cu 20% din valoarea de la inițierea tratamentului și nu sunt dovezi clinice de ICC**

VI. *Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)*

• *La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, ecocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii*

• *Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic și ori de câte ori se consideră necesar (în funcție de toxicitatea constatată)*

• *Glicemia se monitorizează regulat la pacienții diabetici*

- *Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulante (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluați periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) și examen fizic*
- *Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)*
- *Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic*
- *Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ*
- *Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției*

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."

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111 cod (L046C): DCI TEMOZOLOMIDUM se abrogă.

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 114 cod (L049C): DCI DOCETAXELUM se abrogă.

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM se modifică și va avea următorul cuprins:

DCI: ATOMOXETINUM

I. Indicație și definiția afecțiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenți și adulți, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD- 10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie și adolescență (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența simptomelor specifice până la vârsta adultă și afectarea semnificativă a funcționării globale în cel puțin două sfere ale vieții. În absența sau insuficiența informațiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD și inițierea tratamentului nu se pot baza doar pe existența unuia sau mai multor simptome specifice. În această situație, precum și în cazul reapariției simptomelor specifice după un timp de absență, se impune atenție deosebită la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament și emoționale cu debut frecvent în copilărie și adolescență, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase și afective, tulburări organice, abuz de substanțe).

IV. Tratament

1. Dozare

a. La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kg/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b. La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii și adolescenți: 3-24 luni

b. La adulți: 6-12 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

b. La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist."

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 162 cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM se modifică și va avea următorul cuprins:

" **DCI METHYLFENIDATUM**

I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15-20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

3. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

4. Adulți: persistența simptomatologiei din copilărie și existența beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu methylfenidatum la adulți sau vârstnici.

Reaparitia simptomelor specifice dupa un timp de absenta impune atentie la diagnosticul diferential, probabilitatea pentru alta tulburare psihiatrica actuala fiind mai mare.

IV. Tratament

3. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungita. Iniierea 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 raspundea terapeutica.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificata. Iniierea 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 raspundea terapeutica.

4. Durata

Perioada de tratament este stabilita de medicul curant in functie de evolutia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, dupa care se incearca intreruperea tratamentului sau administrarea discontinua, in functie de evolutia clinica.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale si familiale, tensiune arteriala, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, dupa caz, si a informatiilor primite de la parinti si supraveghetori, in cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentala individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatica si psihica, statusul cardiac si neurologic, greutatea si eventualele interactiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranta (hipersensibilitate, reactii adverse)
- Absenta sau insuficienta raspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

Inlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrica si psihiatrie adulti.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist."

18. Protocolul terapeutic corespunzator pozitiei nr. 173 cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM se modifica si va avea urmatoorul cuprins:

" DCI: TRABECTEDINUM

I. Indicații:

a) Tratamentul pacientilor adulti cu sarcoame de tesuri moi in stadii avansate, dupa esecul terapeutic al antraciclinelor si ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) In asociere cu doxorubicina lipozomala pegilata (DLP), in tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recadere.

II. Criterii de includere:

a) Liposarcoame si leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, dupa esecul tratamentului cu antraciclina si ifosfamida

b) Varsta > 18 ani

c) Numar absolut neutrofile $\geq 1.500/mm^3$

d) Numar de trombocite $\geq 100.000/mm^3$

e) Bilirubina \leq limita superioara a valorilor normale (LSVN)

f) Fosfataza alcalina (FAL) $\leq 2,5 \times$ LSVN (dacă cresterea este de origine osoasa se va lua in consederare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleozidaza sau gamma- glutamil transpeptidazei)

g) Albumina ≥ 25 g/l

h) AST si ALT $\leq 2,5 \times$ LSVN

i) Clearance creatinina ≥ 30 ml/min (monoterapie), concentratia plasmatica a creatininei $\leq 1,5$ mg/dl (132,6 μ mol/l) sau clearance creatinina ≥ 30 ml/min (tratament asociat)

j) Creatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times$ LSVN

k) Hemoglobină ≥ 9 g/dl.

III. Criterii de excludere:

a) Alte tipuri de sarcoame de parti moi (cu exceptia celor precizate mai sus)

b) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.

c) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

d) Alăptare

e) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

f) Lipsa de răspuns terapeutic

IV. Criterii de reducere a dozei /întrerupere definitivă a tratamentului (la latitudinea medicului curant):

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile

b) Trombocitopenie sub $25.000/mm^3$

c) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste $2,5 \times$ LSVN

d) Creșterea AST sau ALT peste $2,5 \times$ LSVN (monoterapie) sau peste $5 \times$ LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21

e) Orice reacții adverse de gradul 3 sa 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de țesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza inițială	$1,5 \text{ mg}/m^2$	$1,1 \text{ mg}/m^2$	$30 \text{ mg}/m^2$
Prima reducere	$1,2 \text{ mg}/m^2$	$0,9 \text{ mg}/m^2$	$25 \text{ mg}/m^2$
A doua reducere	$1 \text{ mg}/m^2$	$0,75 \text{ mg}/m^2$	$20 \text{ mg}/m^2$

Reescaladarea dozei nu este permisă. Atenționări:

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK ($> 5 \times$ LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă
- Alte reacții

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

a) Sarcoame de țesuturi moi: $1,5 \text{ mg}/m^2$ suprafață corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni

b) Cancer ovarian: $1,1 \text{ mg}/m^2$ suprafață corporală în 3 ore (piv), după DLP, la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească $1 \text{ mg}/\text{min}$. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min . înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

VII. Monitorizare:

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluția bolii.

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală."

19. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (A16AX07-S): DCI SAPROPTERINUM pct. Prescriptori, se modifică și va avea următorul cuprins:

" Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriție și boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin

farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program."

20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193: DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum

I. Pacienții cu Fibroză 3 sau F4 (ciroză compensată)

1. Criterii de includere

a) Pacienții cu F3 naivi (fără tratamente antivirale anterioare)

b) Pacienții cu F3 experimentați la tratamentul cu interferon

c) Pacienții cu F4 (ciroză compensată -Child Pugh \leq 6) naivi

d) Pacienții cu F4 (ciroză compensată Child-Pugh \leq 6) experimentați la tratamentul cu interferon

e) Pentru coinfectia VHC + HIV, -tratamentul va fi recomandat si monitorizat in centrele regionale HIV

f) Pacientii cu co-infecție sau infecție ocultă cu virus B vor face concomitent tratament cu analogi nucleozidici/tidici (Lamivudina/ Entecavir/Tenofovir)

g) Pacientii cu hepatocarcinom - pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație, fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienții cu hepatocarcinom tratați anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:

• Punctie biopsie hepatica (PBH)sau

• Fibromax

b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubina

g. TP (INR)- pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie \leq 6

h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic- rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)

l. Endoscopie (varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal-hipertensivă)

m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD),HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

• Consumul de alcool

• Sindrom metabolic-NASH

• Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specilistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a. *Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva, Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sind. hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh > 6 puncte)*
- b. *Cancerle hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.*
- c. *Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum*

4. Tratament

- a. *DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineața cu alimente,*
- b. *DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara cu alimente.*

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

a. La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12)

- *evaluare biochimică- (AST, ALT, scorul Child la pacienții cu F4)*
- *Viremia cantitativă ARN-VHC*

b. După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

- *viremia cantitativă*

c. Pacienții cu F3 vor fi evaluați viremic ARN-VHC la 48 săptămâni și dacă viremia se menține nedetectabilă se încheie monitorizarea

d. Pacienții cu F4 vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (risc de decompensare, de HDS și HCC se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Raspuns viral sustinut (SVR): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia.

b. Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub limita de 15 UI/ml dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

c. Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 UI/ml la sfârșitul tratamentului. În acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recaderă: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptăm. de la încheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara.

II. Pacienții cu hepatită cronică virală C stadiul F2

1. Criterii de includere:

- a) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu crioglobulinemie mixtă,*
- b) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu boala renală asociată infecției cu virus C (glomerulo-nefrită membrano-proliferativă),*
- c) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu limfom cu celule B non-Hodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate înregistra o exacerbare a replicării virale C.*
- d) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu hemofilie*
- e) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu talasemie majoră*
- f) *Pacienții cu F2 naivi și experimentați cu hepatocarcinom - pacienții pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație, fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienții cu hepatocarcinom tratați anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.*

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:

- *Punctie biopsie hepatică (PBH) sau*

- *Fibromax*
- b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.*
- c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare*
- d. Hemograma*
- e. Albumina serica*
- f. Bilirubina*
- g. TP (INR)*
- h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.*
- i. Creatinina serică*
- j. Clearece creatininic- rata de filtrare glomerulară*
- k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)*
- l. Endoscopie (varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal- hipertensivă)*
- m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD),HIV.*
- n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică*
 - *Consumul de alcool*
 - *Sindrom metabolic-NASH*
 - *Boli autoimune (hepatita autoimună)*
- o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc)- consultarea si acordul specilistilor respectivi pentru tratamentul antiviral*
- p. Evaluarea și înregistrarea corectă și completa a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitarii contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum.*

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh> 6 puncte)*
- b. Cancerele hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.*
- c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum*

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente, DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Se va face în colaborare cu medicii specialiști care au stabilit diagnosticul afecțiunii asociate, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase respective.

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. Raspuns viral sustinut (SVR): ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia.*
- b. Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.*
- c. Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.*
- d. Recadere: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.*

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara în colaborare cu medicii specialiști care au stabilit diagnosticul afecțiunii asociate.

III. Personalul medical

1. Criterii de includere

Personalul medical: medici, asistente medicale, infirmiere care prin activitatea lor (proceduri diagnostice, terapeutice, chirurgicale) riscă să transmită infecția cu virus C pacienților pe care îi au în îngrijire, indiferent de stadiul fibrozei: F0, F1, F2, F3, F4 (ciroze compensate)

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:

- Punctie biopsie hepatică (PBH) sau
- Fibromax

b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubina

g. TP (INR)- pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6

h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic- rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)

l. Endoscopie (varice esofagiene, risc de sangerare, gastropatie portal- hipertensivă)

m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB și Ac anti VHD), HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

- Consumul de alcool
- Sindrom metabolic - NASH
- Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare, cardiace, renale, etc) - consultarea si acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea și înregistrarea corectă și completa a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

3. Criterii de excludere/contraindicații

a. Girozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva, Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sind. hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh > 6 puncte)

b. Cancerele hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c. Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

4. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente,

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineata și 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului

12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

- ALT,AST,viremie la terminarea tratamentului
- Viremie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
- Pacienții care au avut F0,F1,F2,F3- vor efectua viremie (ARN-VHC) la 48 săptămâni de la terminarea tratamentului și dacă acesta va fi nedetectabilă vor fi scoși din evidență.
- Pacienții cu F4 vor fi monitorizați la 6 luni conform protocolului de urmarire a cirozelor hepatice (ALT;AST,AFP,evaluarea scorului Child-Pugh, I ecografie eventual CT/IRM cu substanță de contrast).

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

- a. Raspuns viral sustinut (SVR): ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la incheierea acestuia.
- b. Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.
- c. Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- d. Recadere: ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentului si detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara.

IV. Pacienți cu insuficiență renală cronică

1. Criterii de includere

Pacienții aflați în dializa cronică,pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2mg/dL), cu fibroza F2-F3-F4 (ciroza compensata)

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:

- Punctie biopsie hepatica (PBH)sau
- Fibromax

b. ARN-VHC cantitativ (peste limita de detecție-15 UI/ml)-indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubina

g. TP (INR)- pentru F-4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6

h. AFP. In cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearace creatininic- rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune și CT si sau IRM cu substanță de contrast)

l. Endoscopie (varice esofagiene, risc de sangerare, gastropatie portal- hipertensivă)

m. Evaluarea existenței unor infecții concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB si Ac anti VHD),HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

- Consumul de alcool
- Sindrom metabolic-NASH
- Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare,cardiace etc)- consultarea și acordul specialistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

Atentionari:

Se recomandă prudență la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă la pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcție de comorbiditățile existente

4. Criterii de excludere/contraindicații

- a. *Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestivă, Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sind. hepato-renal- actual sau antecedente): scorul Child-Pugh > 6 puncte)*
- b. *Cancerle hepatice care nu au indicație de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.*
- c. *Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum*

5. Tratament

DCI Combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineata cu alimente,

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineata și 1 cpr seara cu alimente.

6. Durata tratamentului

12 săptămâni

7. Monitorizarea tratamentului - se face în colaborare cu medicul nefrolog care are în evidență pacientul

a. La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12)

- *evaluare biochimică- (AST,ALT, scorul Child la pacienții cu F4)*
- *Viremia cantitativă ARN-VHC*

b. După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

- *viremia cantitativă*

e. Pacienții cu F3 vor fi evaluați viremic ARN-VHC la 48 săptămâni și dacă viremia se menține nedetectabilă se încheie monitorizarea

f. Pacienții cu F4 vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (risc de decompensare, de HDS și HCC se menține)

8. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Raspuns viral sustinut (SVR): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia.

b. Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

c. Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfârșitul tratamentului. În acest caz nu mai este necesară determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recaderă: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 sapt. de la încheierea acestuia indiferent de valoarea ARN-VHC.

9. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul."

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 198 cod (L01XE11): DCI PAZOPANIB se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: PAZOPANIBUM

A. Indicația - Sarcoame de părți moi

I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- a) *Vârsta > 18 ani*
- b) *ECOG 0-1*
- c) *Absența metastazelor cerebrale*

- d) Hemoglobină ≥ 9 g/dl
- e) Număr absolut neutrofile $\geq 1.500/mm^3$
- f) Număr de trombocite $\geq 100.000/mm^3$
- g) Bilirubina $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- h) AST și ALT $\leq 2,5$ x LSVN
- i) Clearance creatinină ≥ 30 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5$ mg/dl
- j) Valori normale ale TA ($< 150/90$ mmHg)
- k) Interval QTc normal (< 480 ms)
- l) FE_{VS} normală.

III. Criterii de excludere:

- a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) ICC clasa III-IV NYHA
- d) Tulburări gastrointestinale severe
- e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
- f) Sarcină

IV. Criterii de reducere a dozei:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
 - b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
 - c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
 - d) Apariția pneumonitei interstițiale
 - e) Apariția ICC
 - f) Apariția QTc prelungit
 - g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste $2,5$ x LSVN
- Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmaticice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1.

concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	La pacienții cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.
---	---

V. Durata tratamentului: *Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;*

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg /zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: *se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)*

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.*

B. Indicația - Carcinomul renal

I. Criterii de inițiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

III. Criterii de includere:

a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare

b. pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat

c. vârstă > 18 ani

d. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

i. probe hepatice: *bilirubina totală ≤ 1,5 x LSN, AST sau ALT ≤ 2 x LSN;*

ii. probe renale: *ClCr ≥ 30 mL/min, proteine urinare=0, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;*

iii. probe hematologice: *număr absolut neutrofile ≥ 1 x 10⁹/L, hemoglobina ≥ 9 g/dL (5,6 mmol/L), număr de trombocite ≥ 75 x 10⁹/L*

e. valori normale ale TA (TA sistolică < 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

IV. Criterii de excludere:

a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic

b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c. insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

d. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

f. diateze hemoragice, coagulopatii

g. plăgi dehiscente

h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i. tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j. sarcină

Atenționări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
- cu interval QT prelungit preexistent,
- care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. *Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.*

3. *Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.*

4. *Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.*

Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

V. Tratament

VI. Doza recomandată și mod de administrare: *Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.*

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

VII. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

- TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);*
- criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;*
- aparitiția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;*
- aparitiția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;*
- aparitiția ICC- impun întreruperea terapiei;*
- scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;*
- prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;*
- aparitiția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;*
- aparitiția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;*
- aparitiția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;*
- aparitiția evenimetelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;*
- microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;*
- aparitiția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;*
- creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib*
- creșterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratatamentului;*

p. In cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

i. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale

ii. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatiche, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

iii. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

VIII. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

IX. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- 1) imagistic, prin examen CT / RMN;
- 2) periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
- 3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
- 4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEVs;
- 7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
- 8) periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;
- 9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

X. 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. "

22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 201 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH + /- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:

a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții medulară hemato-formatoare, hepatică și renală adecvate
- în cazul administrării concomitente de bifosfonați, aceasta trebuie să fie inițiată cu cel puțin 4 săptămâni anterior;

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a abirateronei).

b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.

IV. Tratament

Doze

- Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).
- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);

- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice,
- tensiunea arterială,
- potasemia serică (ionogramă serică)
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- glicemia serică
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
 - progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi conform cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;
- Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

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."

23. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS (AFINITOR) se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI: EVEROLIMUS

DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)

I. Definiția afecțiunii - Carcinom celular renal

II. Stadializare: Carcinom celular renal - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu everolimus (afinitor) este indicat la pacienții cu carcinom celular renal avansat care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere al endotelilor vasculare)

IV. Criterii de includere:

1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic și citologic),
2. progresia bolii în timpul tratamentului sau după administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,
3. tratamentul anterior cu citokine și/sau inhibitori FCEV,

V. Criterii de excludere:

1. pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alți agenți imunosupresivi,
2. pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (siolimus, temsirolimus),
3. pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări: Au fost raportate:

- pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulcerații ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei. Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

Întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
- trombocitopenie - grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), grad 3 și 4 ($< 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$),
- neutropenie - grad 3 ($> 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$), grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,
- neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) și dispariția febrei.

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reappare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
- neutropenie febrilă - grad 4.

Perioada de tratament: *Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.*

Monitorizarea tratamentului

- *imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;*
- *înainte de inițierea tratamentului și periodic - funcția renală, inclusiv concentrația de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria și creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă*
- *frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,*
- *periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.*

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."

24. *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:*

" DCI: LAPATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm mamar

II. Stadializarea Neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar: pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.

Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3 + sau IHC2 + împreună cu amplificarea genică, sau doar de amplificarea genică. Statusul HER2 ar trebui determinat metode precise și validate.

IV. Criterii de includere:

- *pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,*
- *femei în post-menopauză,*
- *neoplasm de sân invaziv stadiul IV,*
- *leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,*
- *tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),*
- *instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu inhibitori de aromataza a încetat cu cel puțin 1 an înainte*
- *instituirea tratamentului cu lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu trastuzumab a încetat cu cel puțin 1 an înainte*
- *fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),*
- *scor ECOG 0-1.*

V. Criterii de excludere:

- *extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,*
- *insuficiență cardiacă- simptomatică,*
- *tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncții endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,*
- *terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă*
- *reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapie simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.*

Atenționări:

Au fost raportate:

- *scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu sau efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital, sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);*

- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă,
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 și a celor care cresc pH- ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente

Pacienții vârstnici: Datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și < 65 ani.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei:

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

- imagistic - evaluarea prin examen CT / RMN;

- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- depistarea modificărilor FEVs;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu).

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."

25. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (L04AA31): DCI TERFLUNOMIDUM se abrogă

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 220 cod (L04AX05): DCI PIRFENIDONUM se înlocuiește cu un nou protocol cod (L014AE) și va avea următorul cuprins:

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (Tabelul 1) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (Tabel 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (Tabel 1) în absența biopsiei pulmonare sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstițială uzuală posibilă (Tabel 2).

Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
 - Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă
 - Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă
 - Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiptid ciclic citrulinat)
5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
 - Capacitate vitală forțată cuprinsă între 50 și 90% din valoarea prezisă
 - Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă
 - Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criteriile de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criteriile de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de forma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 2 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului. Zilele 1-7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: trei capsule a 267 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1-2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema inițială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTA:

Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni

- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți

Hipersensibilitate la arahide sau soia

Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Afectiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale

Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare

Accident vascular cerebral recent

Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea

Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung

Se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat,

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant, și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Tabel 1 Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară:

1. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)
 - Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
 - Imaginile sunt de tip reticular

- Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii de tracțiune
 - Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)
2. Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)
- Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal
 - Imaginile sunt de tip reticular
 - Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)
3. Elemente care nu sugerează Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)
- Predominența leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii
 - Predominența peribronhovasculară a leziunilor pulmonare
 - Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)
 - Micronoduli numeroși (bilaterali, cu predominență în lobii superiori)
 - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
 - Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
 - Condensare a cel puțin unui segment/lob pulmonar

Tabel 2 Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumonie interstițială uzuală

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)
- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
 - distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
 - prezența de focare fibroblastice
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)
- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
 - prezența a unuia din (dar nu a ambelor): distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezența de focare fibroblastice
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
- SAU
- aspect exclusiv de fagure de miere
3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)
- afectare difuză sau parcelară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamație interstițială asociată
 - absența altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
4. Aspect non-UIP (oricare din cele de mai jos)
- membrane hialine
 - pneumonie în organizare
 - granuloame
 - infiltrat celular inflamator interstițial marcat la distanță de zone de fagure de miere
 - predominență peribronhovasculară a leziunilor
 - alte aspecte care sugerează un diagnostic alternativ"
27. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 225, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 226 cod (L01XE02) DCI: GEFITINIBUM cu următorul cuprins:
- " DCI GEFITINIBUM
- B. Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**
- I. Indicații:** - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK
- II. Criterii de includere:**
- a) vârstă peste 18 ani;**

b) ECOG 0-2;

c) NSCLC local avansat / metastazat (stadiul IIIB sau IV);

d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR- din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge)

e) pacienți netratați anterior sau care au urmat chimioterapie și au fost refractari, au avut intoleranță la cea mai recentă cură sau pana la obținerea rezultatului testării EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 20 ml/min; nu exista date clinice privitoare la siguranța pacienților cu astfel de valori);

b) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorita unui risc crescut pentru efecte secundare importante:

○ diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;

○ perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)

○ manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe

○ keratită ulcerativă

○ afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză- galactoză.

○ simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);

○ fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

○ toxicitate cronică provenită dintr-o terapie antineoplazică precedentă CTCAE (Common Toxicity Criteria):

- ANC (nr absolut de neutrofile) $< 2.0 \times 10^9 /l$ ($2,000/mm^3$), plachete $< 100 \times 10^9 /l$ ($100,000/mm^3$) sau hemoglobina < 10 g/dl

- bilirubina serică $> 1.5 \times$ LSN (limita superioară a normalului), creatinina serică $> 1.5 \times$ LSN sau clearance-ul creatininei ≤ 60 ml/min

- ALT sau AST $> 2.5 \times$ LSN în lipsa metastazelor hepatice sau $> 5 \times$ LSN în prezența metastazelor hepatice

c) sarcina/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

e) metastaze recent diagnosticate la nivelul SNC care nu au fost tratate chirurgical și/sau prin radioterapie; pacienții diagnosticați și tratați anterior pentru metastaze la nivelul SNC sau care prezintă compresie a măduvei spinării pot fi tratați cu gefitinib dacă sunt stabili clinic și au întrerupt terapia cu steroizi cu cel puțin 4 săptămâni anterior administrării primei doze sau sunt în curs de corticoterapie cu doze de întreținere

f) tumori maligne diagnosticate anterior cu excepția cazurilor tratate curativ, fără semne de boala în prezent

g) prezența/apariția mutației punctiforme T790M a EGFR;

h) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

V. TRATAMENT

Doze

Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatice crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei >20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Metabolizatori lenți de CYP2D6

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

Inductorii CYP3A4

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată

Utilizarea de antiacide -inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H2

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor H2 pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluția obținută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

VI. Criterii de întrerupere temporară / definitivă (la latitudinea medicului curant)

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratita ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și / sau hematuria
- Pancreatita, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform

- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- evaluarea mutației EGFR a țesutului tumoral să fie făcută la toți pacienții. Dacă o mostră tumorală tisulară nu este evaluabilă, atunci poate fi utilizat ADN circulant tumoral (ADNct) obținut din mostre de sânge (plasmă)
- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

Prescriptori: Inițierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală.

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

28. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 226, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 227 cod (L02BB04) DCI: ENZALUTAMIDUM cu următorul cuprins:

" DCI: ENZALUTAMIDUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (< /= 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hemato-formatoare, hepatică și renală adecvate
- în cazul administrării concomitente de bifosfonați, aceasta trebuie să fie inițiată cu cel puțin 4 săptămâni anterior;
- după chimioterapie (indicația nr.2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care nu au primit mai mult de două regimuri de chimioterapie anterioară, dar cel puțin unul cu docetaxel
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) este ≥

45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamida înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamida.

IV. Tratament

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru capsule de 40 mg) ca doză unică administrată pe cale orală.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamida
- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamida la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doza datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;

- *transaminaze serice (GOT, GPT);*
- *alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);*
- *PSA*
- *examen sumar de urină;*
- *evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);*
- *evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)*

Periodic:

- *hemoleucograma, transaminazele serice, ionogramă serică, glicemia serică*
- *testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);*
- *PSA;*
- *evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN, inclusiv cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile)*
- *scintigrafie osoasă*
- *tensiunea arterială,*
- *evaluare clinică a funcției cardiace,*

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- *aparitia a minimum 2 leziuni noi, osoase;*
- *progresia la nivel visceral / ganglioni limfatici / alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;*

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA:

a) creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant): *anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;*

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

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."

29. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 227, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 228 cod (J05AX65-G7) DCI: Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum) cu următorul cuprins:

" DCI Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

I. Definiție

Ciroza hepatica VHC decompensată reprezintă stadiul final al afecțiunii hepatice induse de infecția virală C și se caracterizează prin prezența (actuală sau în antecedente) a complicațiilor (ascită, hemoragie digestivă, icter, encefalopatie etc.) și un scor Child Pugh B sau C (mai mare sau egal cu 7 puncte). Scopul tratamentului îl constituie obținerea unui răspuns viral susținut (RVS). În absența RVS, supraviețuirea pacienților cu ciroza hepatică VHC decompensată este de numai 50% la 5 ani. Beneficiile potențiale ale obținerii RVS în ciroza hepatică decompensată sunt: prevenirea complicațiilor, reducerea mortalității, ameliorarea funcției hepatice (albumina, INR, bilirubina) și scorului MELD și recompensarea cirozei în 30-50% din cazuri, cu posibila excludere de pe lista de transplant datorită ameliorării condiției hepatice, creșterea calității vieții și, un beneficiu controversat, reducerea riscului apariției

hepatocarcinomului. Eradicarea virusologica (RVS) nu inlatura riscul progresiei cirozei catre insuficienta hepatica cu indicatie de transplant hepatic, riscul complicatiilor hipertensiunii portale si riscul hepatocarcinomului, de aceea monitorizarea atentă a pacientilor (pentru functia hepatica, hipertensiunea portală si riscul de hepatocarcinoma) ramane o recomandare esentiala in cazul acestor pacienti, chiar dupa obtinerea RVS.

Ratele de SVR, cu regimurile terapeutice actuale în cazul pacientilor cu ciroza hepatica decompensata sunt de aproximativ 60-85% pentru ciroza hepatica Child-Pugh C si B, respectiv.

II. Criterii de includere

Pacientii cu ciroza hepatica cu virus C decompensata (scor Child-Pugh - mai mare sau egal cu 7 puncte)

III. Diagnostic si evaluarea stadiului de ciroza hepatică cu virus C decompensată

Evaluarea pacienților cu ciroză decompensată se realizează în serviciile de Gastroenterologie din centrele Bucuresti, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Sibiu, Targu Mures, Timisoara și are ca scop stabilirea etiologiei virale C a cirozei, existența cirozei decompensate, dovedirea inexistenței unor complicații, comorbidități sau a unor tratamente care contraindică terapia.

a. Stabilirea etiologiei

- Genotiparea VHC
- Anticorpi anti VHC- pozitivi
- Viremie detectabilă (peste limita de detecție-15 ul/ml - dar indiferent de valoare).

b. Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc, antiHBs, ADN VHB, antiVHD), coinfecția cu HBV cu viremie VHB prezenta. Tratamentul poate incepe daca se face concomitent și terapia pentru virusul B (cu analogi nucleotidici/nucleosidici). HIV/ ARN HIV (în acest ultim caz pacientul va fi tratat impreuna cu medicul infecționist)

c. Constatarea altor cauze de afectare hepatică (prezenta lor nu contraindica tratamentul)

- Alcool (este necesara documentarea abstinentei dupa minimum 3 luni)
- Sindrom metabolic/NASH;
- Afecțiuni autoimune (crioglobulinemie mixt esentiala, hepatita autoimună etc.)

d. Existența cirozei:

- Criterii clinice, biologice, ecografice, endoscopice documentate corespunzator
- Fibromax sau Fibroscan (in cazul pacientilor cu ciroza compensata la momentul evaluarii dar cu episoade de decompensare documentate in antecedente) care certifica stadiul F4
- PBH (efectuata anterior si care certifica stadiul F4 METAVIR)
- Transaminazele serice (indiferent de valoare)

e. Afirmarea decompensării:

- Albumina
- Bilirubina totală și conjugată
- TP (INR)
- Prezenta ascitei (actual sau in antecedente)
- Prezenta encefalopatiei hepatice (actual sau in antecedente)
- Prezenta in antecedente a unui episod de hemoragie digestiva superioara/peritonita bacteriana spontana/sindrom hepato-renal
- Se va calcula scorul Child-Pugh (>6) si scorul MELD (>10)
- Endoscopie (depistarea varicelor esofagiene sau a gastropatiei portal-hipertensive)
- Ecografie (criterii ciroza: ascita, structura nodulara, modificari ale vascularizatiei hepatice)
- Examen lichid de ascită (albumină, glucoză, examen citologic, număr elemente și tip (examen cantitativ si calitativ)

f. Pacientul va fi evaluat pentru prezenta complicațiilor cu impact asupra deciziei de tratament::

- Hepatocarcinom (HCC):
- AFP
- CT sau RMN cu substanța de contrast in ultimele 3 luni anterior initierii terapiei antivirale (obligatoriu a se efectua tuturor pacientilor cu ciroza hepatica VHC decompensata clasa Child B/C)
- In cazul in care pacientul cu ciroza hepatica decompensata si HCC efectueaza sau a efectuat tratament pentru HCC (resectie/RFA/TACE) - acest pacient va primi tratament antiviral dupa o perioada

de urmarire a nodulului tumoral post- tratament de 6 luni si cu dovada raspunsului complet la tratament al HCC (CT/ RMN in ultima luna anterior initierii terapiei antivirale)

- Anemia: in functie de valorile Hemoglobinei serice la start, medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei
- Insuficiența renală
- Creatinina serică
- Uree
- Clearance creatinina cu calcularea RFG

g. Comorbidități: cardio-vasculare, renale, pulmonare, cerebrale. Va fi necesar avizul medicului specialist la inițierea tratamentului

h. Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul.

IV. Criterii de excludere/contraindicații:

- Sarcina: test de sarcina pozitiv la femeile la vârstă fertilă. Testul se face la inițierea tratamentului, lunar pe durata tratamentului daca pacienta nu utilizeaza metode de contraceptie eficiente și 6 luni după terminarea curei (in cazul in care pacienta primește RBV)/ sau o luna după terminarea curei (in cazul in care pacienta nu primește RBV)
- Femeile la vârsta fertilă vor utiliza metode contraceptive pe durata tratamentului și inca 6 luni după terminarea tratamentului (in cazul in care pacienta primește RBV)/ sau o luna după terminarea tratamentului (in cazul in care pacienta nu primește RBV)
- Alăptarea
- Cancerul hepatic grevat pe ciroză (daca nu are indicatie de transplant hepatic) sau netratat
- Cancere extrahepatice în evoluție sau cu mai puțin de 5 ani de urmarire
- Insuficiența renală severă gradul IV-V (pacienti in dializa cronica sau cu rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min la 1,73 m²)
- Pacienții coinfectați cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm³ (vor fi tratați impreuna cu medicul infectionist)
- Partenerii masculini ai soției gravide
- Scorul MELD mai mare de 20 puncte (vor intra pe lista de așteptare pentru transplant și vor fi tratați după efectuarea transplantului; si acesti pacienti pot primi tratamentul antiviral in functie de decizia si sub urmarirea medicului hepatolog de transplant, in functie de perioada de asteptare pe lista si de complicatiile asociate)
- Interacțiunile medicamentoase sunt multiple și vor fi evaluate prin consultarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

V. Tratament

a. DCI Combinații (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co- formulate intr-o singura tableta) o tableta pe zi + Ribavirina 600mg/zi adiminstrată cu alimente. Daca este bine tolerată se poate crește doza pana la 1000 mg la pacienții sub 75 Kg sau 1200 mg la cei peste 75 Kg. La pacientii la care, sub tratament, valorile hemoglobinei scad sub 10 g/dl, reducerea dozelor de Ribavirina se face "in trepte", incepand de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg. În cazul în care reducerea dozelor de Ribavirina nu conduce la restabilirea nivelului de hemoglobină, durata tramentului va fi de 12 săptămâni chiar dacă se optează pentru eliminarea completă a Ribavirinei din schema terapeutică

b. DCI Combinații (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co- formulate intr-o singura tableta) fără Ribavirină la pacienții cu intoleranță/contraindicații la Ribavirină sau la cei cu hemoglobina ≤ 10g/dL la initierea tratamentului

VI. Durata tratamentului

a. 12 săptămâni in administrarea cu Ribavirina inclusiv la pacienții la care se optează reducere dozelor de Ribavirină ca urmare a scăderii nivelului de hemoglobina sau eliminarea completa a Ribavirinei din schema terapeutica

b. 24 săptămâni fără Ribavirină doar la pacienții cu intoleranță/contraindicații la Ribavirină sau la cei cu hemoglobina ≤ 10g/dL la initierea tratamentului

VII. Monitorizarea tratamentului

a. Urmărirea pacientului în timpul tratamentului:

- Datorită prezentei cirozei hepatice decompensate și datelor limitate cu privire la siguranța terapiei cu antivirale directe, la acești pacienți, se recomandă monitorizarea clinică și de laborator frecventă a acestor pacienți, preferabil în centre cu experiență crescută în îngrijirea pacienților cu ciroza hepatică avansată
- Pacienții vor fi urmăriți lunar în cursul tratamentului (clinic, biologic, ecografic - la nevoie CT/RMN dacă există suspiciunea de HCC).
- Viremia se determină la sfârșitul terapiei și la 12 săptămâni de terminarea tratamentului
- Pacienții co-infecțati VHC-HIV vor fi urmăriți împreună cu medicul infecționist în evidența caruia se afla.

b. Urmărirea post terapie

- Chiar dacă VHC este eradicat în urma tratamentului (obținerea RVS), ciroza hepatică persistă. De aceea, pacienții cu ciroza hepatică vor fi urmăriți conform protocoalelor specifice pentru hipertensiunea portală (clinic, biologic, ecografic, endoscopic) și HCC (ecografie, AFP)

VIII. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a) Raspuns virusologic sustinut (SVR): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) și la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.

b) Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului

c) Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil - Valori peste 15 ul/ml la sfârșitul tratamentului. În această situație nu se mai determină ARN-VHC la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.

d) Recadere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) și ARN-VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.

IX. Prescriptori

a. Medicii gastroenterologi în contract cu CAS din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara.

b. În cazul pacienților confecțati cu HIV tratamentul va fi administrat în echipa multidisciplinară (gastroenterolog-infecționist-personal de suport)"

30. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 228, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 229 cod (J05AX65-G4) DCI: LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM, cu următorul cuprins:

" DCI Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

1. Criterii de includere

Pacienții post transplant hepatic indiferent de gradul de fibroză.

2. Criterii de excludere/contraindicații:

- Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30ml/min la 1,73 m², creatinina serică > 2mg/dL)
- Pacienții a căror durată estimată de viață se apreciază că va fi mai mică de 1 an.
- Contraindicațiile Ribavirinei (dacă este cazul): sarcina (cu test de sarcină la start, pe parcursul terapiei + anticoncepționale și încă 6 luni de la terminarea tratamentului), alăptarea, soțul/soției gravide.
- Pacienții coinfectați cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm³
- Contraindicațiile medicamentoase: vezi Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinații (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

3. Tratament

DCI Combinații (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co-formulate într-o singură tableta) o tableta pe zi + Ribavirină 1000mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală. Durata tratamentului este de 12 săptămâni

- La cirozele decompensate se începe cu Ribavirină 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului). Durata tratamentului este de 12 săptămâni.
- La pacienții cu intoleranță la Ribavirina, la pacienții cu hemoglobina ≤ 10 g/dl și la cei la care valorile hemoglobinei scad sub 8,5/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor (reducerea dozelor de Ribavirina se

face "in trepte", incepand de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg) tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

• Coinfecția cu HBV-evidentă sau ocultă, cu viremie prezentă, se tratează concomitent și pentru virusul B (cu analogi nucleotidici/zidici).

4. Monitorizarea tratamentului

• După obținerea răspunsului terapeutic viral- pacienții vor fi monitorizați în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienților transplantați.

• Pacienții cu ciroză hepatică intră și în sistemul de monitorizare standardizat în centrele de gastroenterologie: evaluare la 6 luni a probelor biologice, AFP,ecografie (la suspiciunea de HCC-CT sau-IRM cu substanță de contrast,după caz), endoscopie.

5. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a) Raspuns virusologic sustinut (SVR): ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului și la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

b) Raspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN-VHC nedectabil la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului

c) Lipsa de raspuns: ARN-VHC detectabil-Valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In aceasta situatie nu se mai determina ARN-VHC la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

d) Recadere: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului și ARN-VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

6. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie din centrele în care s-a efectuat transplantul hepatic."

31. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 229, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (L01XC17) DCI: Nivolumabum cu următorul cuprins:

" DCI NIVOLUMABUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-2*
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)*

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc)
- Prezenta unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto- imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
- Boala interstițială pulmonara simptomatica*
- Insuficienta hepatica severa*
- Hepatita virala C sau B in antecedente (boala prezenta, evaluabila cantitativ - determinare viremie)*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitenta (inclusiv corticoterapie in doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*

* Observație: pentru pacienții cu status de performanta ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonara pre- existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu

virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatică severa, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu exista o alternativa terapeutică eficienta pentru indicația curenta (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar si în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologica: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serica, și alți parametrii în funcție de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate:

- Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Grupe speciale de pacienți:

Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidenta): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletică, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor faciali și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

Pneumonită mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon.
- În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Colită mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.
- În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Hepatitisă mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatitisă severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatitisă, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

- În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

- În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

Endocrinopatii mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

- În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

- În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

- În cazul hipofizei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

- În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

Erupții cutanate mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

- În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat,

- În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

32. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 230, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 231 cod (L01XE15) DCI: Vemurafenibum cu următorul cuprins:

" DCI VEMURAFENIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată și evaluată histopatologic
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp. Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> 65 de ani).

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul

tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului / fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)

- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.

- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.

- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.

- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui eveniment adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a. Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b. A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c. A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

C. Grad 4

a. Prima apariție a oricărui EA de grad 4

- Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

b. A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

Observații:

- Prolungirii intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prolungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)

- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.

- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

• Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

• Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib

• EKG, ionograma serică și examen cardiologic - pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.

• Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice

• Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și / sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post- iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prolungirea intervalului QT- a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prolungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electrolitilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie

întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută. Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.*
- *Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.*
- *Decizia medicului sau a pacientului*

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."

33. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 231, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 232 cod (L01XE23-25) DCI: COMBINAȚII (DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM) cu următorul cuprins:

" DCI COMBINAȚII DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM)

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib si trametinib)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta care alăptează (sarcina este o contraindicație relativă - vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL
- Examen ginecologic si urologic
- Evaluare cardiologica (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Doze, tehnica administrare, valabilitate:

- Doza recomandată de dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).
- Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.
- Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de dabrafenib, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de trametinib, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează numai doza de trametinib dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale

dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Administrarea concomitentă a dabrafenib cu warfarină determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR

- Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib

- Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)

- Medicamentele care constituie inhibitori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 pot să crească concentrațiile de dabrafenib. Este necesară precauție atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir)

- Agenții care măresc pH-ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib și astfel trebuie să fie evitați pe cât posibil

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse - Grad (CTC-AE) pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:*

Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Grad 4 - Opriti definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Doza inițială - 2 mg o dată pe zi

Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului:

- *Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*

- *Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic*

- *Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.*

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și / sau modificarea dozelor

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu / fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O alta neoplazie malignă / recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină >1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context.

Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.*
- *Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.*
- *Decizia medicului sau a pacientului*

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."

34. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 232, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 233 cod (B06AC02) DCI: ICATIBANTUM cu următorul cuprins:

" DCI: ICATIBANTUM

I. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază la pacienții adulți (peste vârsta de 18 ani).

IV. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include exclusiv pacienții adulți (peste 18 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referință/Pilot de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referință/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

VI. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C).

VII. Doze

Doza recomandată este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.

VIII. Monitorizare tratamentului

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referință prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referință/Pilot de AEE.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

IX. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referință/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze și prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației.

35. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 233, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 234 cod (R03AL04) DCI: COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM) cu următorul cuprins:

" DCI: COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută

- senzație de constricție toracică
- absența criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariția efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariția efectelor cardiovasculare: creșterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 μ g și glicopiriniu 43 μ g/capsulă, constând în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeași oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanțele active (indacaterolum sau glicopiriniu) sau la oricare dintre excipienți (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1**A.****Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting β₂-agonist) = β₂-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2 Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

A.**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			

<i>EXEMPLU: Mă simt foarte bine</i>		<i>Mă simt foarte rău</i>	<i>SCOR</i>
<i>Nu tușesc niciodată</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Pieptul meu este plin de mucus/secreții</i>	
<i>Nu am secreții/mucus</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Imi simt pieptul foarte încărcat</i>	
<i>Nu imi simt pieptul încărcat deloc</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile</i>	
<i>Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice</i>	
<i>Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare</i>	
<i>Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare</i>	
<i>Am multă energie</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu am energie deloc</i>	
<i>Scorul Total</i>			

36. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 234, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 235 cod (R03AL06) DCI: COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM) cu următorul cuprins:

" DCI: COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- *spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului*
- *istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)*
- *adult*
- *simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel nr. 2):*
 - *dispnee*
 - *și/sau tuse cronică*
 - *și/sau producție de spută*
 - *constricție toracică*
- *absența criteriilor de astm*

III. Criterii de includere:

1. *Vârsta peste 18 ani*

2. *Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus*

3. *Unul din (Tabel nr. 1):*

a) Grup GOLD B

- *pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)*
- *terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)*

b) Grup GOLD C

- *pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).*
- *înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS*

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la Clorura de benzalconi, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de 5mcg tiotropiu și 5mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.*
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient*

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienți

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1 Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durata lunga de actiune

LABA (Long Acting β 2-agonist) = β 2-agonist cu durata lunga de actiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2 Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

<i>Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea</i>			
<i>EXEMPLU: Mă simt foarte bine</i>		<i>Mă simt foarte rău</i>	<i>SCOR</i>
<i>Nu tușesc niciodată</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Pieptul meu este plin de mucus/secreții</i>	
<i>Nu am secreții/mucus</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Imi simt pieptul foarte încărcat</i>	
<i>Nu imi simt pieptul încărcat deloc</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile</i>	
<i>Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scarile</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice</i>	
<i>Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare</i>	
<i>Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare</i>	
<i>Am multă energie</i>	<i>0 1 2 3 4 5</i>	<i>Nu am energie deloc</i>	
<i>Scorul Total</i>			

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

<i>Grad</i>	<i>Descriere</i>
<i>0</i>	<i>Am respirație grea doar la efort mare</i>
<i>1</i>	<i>Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină</i>
<i>2</i>	<i>Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu</i>
<i>3</i>	<i>Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat</i>
<i>4</i>	<i>Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac</i>

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc."

37. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 235, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 236 cod (R03AC13) DCI: FORMOTEROLUM cu următorul cuprins:

" DCI: FORMOTEROLUM

I. Indicație terapeutică:

Astmul Bronșic persistent, forme moderate și severe, la pacienți care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronșic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- *antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp și variază în intensitate):*

- wheezing (respirație suierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
- dificultăți de respirație
- constricție toracică
- tuse

- și minim unul dintre:

- spirometrie cu creșterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% și >200 mL (ideal 400 mL);
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
- hiperreactivitate bronsică la metacolina (PC 20 < 8mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT)

- dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - constricție toracică
- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronșic) și peste 18 ani (BPOC)

2. Diagnostic de astm bronșic persistent, forme moderate și severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronșic
- Exacerbari severe de astm bronșic
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Vârsta sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluție de inhalat presurizată, se stabilesc în funcție de tipul bolii și gradul de severitate a bolii:

- Astm Bronșic.

Adulți și adolescenți peste 12 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineața și două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

- Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulți peste 18 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

Pacienții nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienți

Tulburări majore de ritm cardiac

Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie

Tratament cu IMAO, antidepressive triciclice sau blocanții beta-adrenergici

În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

a) Pentru astmul bronșic: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b) Pentru BPOC: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

38. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 236, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 237 cod (M01AE52) DCI: COMBINAȚII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM) cu următorul cuprins:

" DCI:COMBINAȚIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicații:

Combinatia naproxen + esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro- intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- *antecedente de ulcer gastro-duodenal;*
- *vârsta > 65 ani;*
- *doza crescută de AINS;*
- *asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;*
- *infecția cu Helicobacter Pylori.*

III. Criterii de excludere

- *Combinatia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).*
- *hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol*
- *antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS*
- *gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină*
- *insuficiență hepatică severă (de exemplu Childs-Pugh C)*
- *insuficiență renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)*
- *ulcer peptic activ*
- *hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare*
- *tratamentul concomitent cu atazanavir și nelfinavir*

IV. Tratament

1 comprimat (500mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei."