



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 185 (XXIX) — Nr. 152 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Marți, 28 februarie 2017

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 192/142/2017 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008	3-158
--	-------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 192 din 28 februarie 2017

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 142 din 28 februarie 2017

ORDIN

privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008*)

Văzând Referatul de aprobare nr. FB 1.674 din 28 februarie 2017 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 270 din 28 februarie 2017 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și art. 4 alin. (3¹) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

Art. I. — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în

sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătății,
Florian-Dorel Bodog

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Gheorghe-Radu Țibichi

*) Ordinul nr. 192/142/2017 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 152 din 28 februarie 2017 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXA

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

1. După poziția 222 se introduc trei noi poziții, pozițiile 223, 224 și 225, cu următorul cuprins:

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	223	L01XC15	DCI OBINUTUZUMAB
1.	244	L01XE24	DCI PONATINIBUM
1.	225	B02BX05	DCI ELTROMBOPAG

2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 1 cod (A001E): DCI ORLISTATUM, punctul 4 de la cap. IV „Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu orlistat (xenical)” se abrogă.

3. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 15 cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

4. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

5. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 20 cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

6. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 23 cod (A028E): DCI EXENATIDUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

7. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 51 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.”

8. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 52 cod (G004N): DCI GANIRELIXUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.”

9. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 53 cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: "VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică – ginecologie."

10. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 54 cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: "VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie."

11. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 56 cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: "VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie."

12. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 61 cod (H004E): DCI CETRORELIXUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: "VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie."

13. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 62 cod (H005E): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM, la pct VI Algoritm terapeutic, literele B si C se modifică și vor avea urmatorul cuprins:

"VI. Algoritm terapeutic

.....

B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parțial, medicul curant poate administra doze mai mari: lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, medicul curant poate crește doza la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

....."

14. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 63 cod (H006C): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE, pct VI se abroga.

15. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 70 cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:
„Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.”

16. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 71 cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2B pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:
„ Prescriptori: Medici in specialitatea nefrologie.”

17. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 72 cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2A pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:
„Prescriptori: Medici in specialitatea nefrologie.”

18. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 73 cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:
„**Prescriptori:** Medici in specialitatea nefrologie.”

19. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 74 cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„ **Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.”

20. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 75 cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„ **Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.”

21. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 76 cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„**Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.”

22. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 77 cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„**Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.”

23. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: BEVACIZUMABUM

A. Definiția afecțiunii: Cancer colorectal

I. Stadializarea afecțiunii: metastatic

II. Criterii de includere

1. Cancer colorectal metastatic în asociere 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 $\geq 9g/L$, 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; creatinina serică $\leq 1,5 \times LSN$ sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.
- Tratamentul se oprește în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.
- 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 15mg/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 citostaticelor)

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

VIII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Definiția afecțiunii: Cancer mamar

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

- a) în asocierie cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic
- b) în asocierie 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 asocierie cu capecitabina

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- 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
- f) Imunohistochimie pentru documentarea statusului HER 2 negativ

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. **Prescriptori:** 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.

Bevacizumab administrat în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de prima linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastatic sau recurent, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

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 $\leq 5\text{xLSN}$; creatinină serică $\leq 1,5 \text{xLSN}$

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.
- doza recomandată de bevacizumab, în asociere cu erlotinib, este de 15 mg/kgc, administrată sub forma de perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni.

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.”

24. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C): DCI IMATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

1. Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.
2. Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ (risc mare sau intermediar) de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
3. Tratamentul pacienților adulți cu Dermatofibrosarcom Protuberans (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

II. Criterii de includere

- Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)
- Boala localizată (operabilă)
- Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD117+) pozitive
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut sau intermediar de recidivă/metastazare
 - Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extra-gastrică, marginile chirurgicale microscopic pozitive sau ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Vârsta peste 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm³, N > 1500/mm³, Tr > 100000/mm³
 - Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice
 - Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică)

III. Criterii de excludere:

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă
- Necomplianța pacientului

IV. Modalitatea de administrare:

Doza zilnică recomandată: 400 mg.

În cazuri refractare, doza de Imatinib poate fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib.

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

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

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

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporară/definitivă la latitudinea medicului curant):

- reacție adversă non-hematologică severă
- deces

VI. Monitorizarea răspunsului la tratament:

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

- Monitorizarea nivelului de TSH la pacienții cu tireiectomie și tratament de substituție hormonal
- funcția hepatică (trasaminazele, bilirubina și fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic
- hemograma completă trebuie efectuată periodic

VII. Reluare tratament (condiții): N/A

VIII. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

IX. 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. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

I. Indicatii:

1. Leucemia mieloida cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)

4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-R α

II. Criterii de includere:

A. La pacientii adulti:

1. LMC Ph1+ - faza cronica, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerata, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastica
4. LAL Ph1+ recent diagnosticata (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivanta/refractara (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de crestere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofilica cronica (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-R α

B. La pacientii copii si adolescenti:

1. LMC Ph1+ - faza cronica, nou diagnosticata, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau dupa esecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerata
3. LMC Ph1+ - faza blastica
4. LAL Ph1+ recent diagnosticata (asociat cu chimioterapie)

III.Modalitati de prescriere:

LGC/LMC

- se prescrie **medicamentul inovator** pentru
 - o pacienți adulți **diagnosticați recent** cu leucemie granulocitară (mieloida) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie sau dupa eșecul tratamentului cu alfa-interferon
 - faza cronica (inițiere și continuare) sau
 - faza accelerata (inițiere și continuare)
- se prescrie **medicamentul generic** pentru celelalte cazuri, corespunzator indicațiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.
- În cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizeaza switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

LAL

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au aceasta indicație, medicul prezentând pacientului cea mai buna opțiune atat din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

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

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

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

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul initierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

IV.Tratament

A. Doze:

1. pacienti adulti:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerata și criza blastica - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)- 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

*modificarea dozelor ramane la aprecierea medicului curant

2. copii si adolescent:

- LMC faza cronică și faze avansate – doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustari sau modificari ale dozei:

- **Toxicitate hematologica** (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologica:**

- reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
- Toxicitate hepatică:
 - cand concentrațiile plasmatică ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Glivec trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatică ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatică ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- în cazul pacienților cu insuficiența hepatică (usoară, moderată sau severă) sau cu insuficiența renală se administrează doza minimă = 400mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B – risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-Rα

Intreruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranță la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

25. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 87, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

“DCI: RITUXIMABUM

I. Indicații:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+, în asocieră cu chimioterapia tip CHOP

2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
 - b. chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

III.Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

IV.Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.
* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticehidrogenaza serică, funcția renală, funcția hepatica;
- examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel puțin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

V.Tratament :

- A. LMNH: asociat cu chimioterapie = $(375 \text{ mg/m}^2 - \text{ziua } 1 \text{ a fiecarui ciclu}) - 8 \text{ cicluri la } 14 \text{ zile sau } 21 \text{ zile:}$
- B. LMNH: monoterapie – $375 \text{ mg/m}^2/\text{saptamana} \times 4 \text{ saptamani}$
- C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 ziua 1 in primul ciclu urmat de 500 mg/m^2 in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)

- D. Tratament de mentinere: 375 mg/m² la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau 375 mg/m² la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

Intreruperea tratamentului:

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabila
- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progressive
- e. infectii severe, active.

VI.Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.85, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ **BORTEZOMIBUM**

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie maligna, caracterizata prin proliferarea malignă a celulelor plasmaticice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcției normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreția de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge și/sau urină și afectare imunitara. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în țesuturile moi (extramedular).
- Este a doua hemopatie maligna ca frecventa (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidența aprox. 21,500 pacienți/an (5.72 la 100,000 de locuitori) și prevalență aprox. 70,000 pacienți în UE.
- Chimioterapia convențională nu a îmbunătățit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supraviețuirea globala în ultimii 15 ani.

II.STADIALIZAREA AFECȚIUNII

- Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic și să pună la dispoziție un principiu de tratament.
- **Sistemul Internațional de Determinare a Stadiului** (ISS, International Staging System) împarte pacienții în **trei grupe** de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină beta2 și albumină în ser.

Stadiu	Caracteristici	Supraviețuirea medie (luni)
1	beta2M < 3.5 mg/L; albumină >= 3.5 g/dL	62
2	beta2M < 3.5 mg/L; albumină < 3.5 g/dL; sau beta2M 3.5 - 5.5 mg/L	44
3	beta2M >= 5.5 mg/L	29

III. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca **monoterapie sau în combinații terapeutice**, la pacienții **adulți** cu **mielom multiplu progresiv** la care s-a administrat **anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant** de celule stem hematopoietice **sau nu au indicație pentru un astfel de transplant**.
- indicat în **combinație cu melfalan și prednison** sau in alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții **adulți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care **nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.
- indicat în **combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN** pentru **inițierea tratamentului** pacienților **adulți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care sunt **eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.

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

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu **cel puțin o terapie anterioară**)

- **Monoterapie.**
 - Doza de bortezomib recomandată la început este de **1,3 mg/m²** de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (**zilele 1, 4, 8 și 11**), urmată de o perioadă de **pauză de 10 zile** (zilele 12 - 21).
 - Această perioadă de **3 săptămâni** este considerată **un ciclu** de tratament.
 - Între doze consecutive de bortezomib trebuie să treacă cel puțin 72 de ore.
 - Se recomandă ca pacienții cu un **răspuns complet confirmat** să primească **2 cicluri adiționale** de bortezomib după confirmare.
 - Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care **nu obțin o remisiune completă** să primească un total de **8 cicluri** de terapie

- **Bortezomib în combinații terapeutice**

- Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m²** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Pot fi administrate **până la 8 cicluri** din acest tratament asociat, atâta timp **cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul**.
- Pacienții care au obținut un **răspuns complet** pot continua tratamentul **pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet**, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, **pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă** la acesta, pacienții a căror **valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri**.

MIELOM MULTIPLU (pacienți netratați anterior)

- **pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice

A. Bortezomib în combinație cu melfalan și prednison

- O perioadă de **6 săptămâni** este considerată a fi **un ciclu** de tratament.
- În cadrul **ciclurilor 1-4**, **bortezomib** este administrat **de două ori pe săptămână** în zilele **1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32** în doza recomandată de **1,3 mg/m²** suprafață corporală.
- În cadrul **ciclurilor 5-9**, bortezomib este administrat **o dată pe săptămână** în zilele **1, 8, 22 și 29** în doza recomandată de **1,3 mg/m²** suprafață corporală.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- **Melfalan** (**9 mg/m²** suprafața corporală) și **prednisone** (**60 mg/m²** suprafața corporală) trebuie administrate oral în **zilele 1, 2, 3 și 4** din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament.
- Se administrează **nouă cicluri** de tratament asociat.

B. bortezomib în alte **combinații terapeutice**

- Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m²** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Pot fi administrate **până la 8 cicluri** din acest tratament asociat, atâta timp **cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul**.
- Pacienții care au obținut un **răspuns complet** pot continua tratamentul **pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet**, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, **pot continua atâta timp cât tratamentul este**

tolerat și continuă să răspundă la acesta, pacienții a căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri.

- **pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)**
 - o Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m²** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
 - o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - o Pot fi administrate **până la 4-6 cicluri** din acest tratament asociat.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR și ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (**criteriile EBMT**).
- Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE(R) faza II (SUMMIT și CREST) și III (APEX).
- În 2006, IMWG, a propus **dezvoltarea și rafinarea criteriilor EBMT**.
- Parametrii urmăriti sunt:
 - o nivelul seric al Proteinei M serice și urinare (electroforeza cu imunofixare),
 - o serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
 - o leziunile osoase prin imagistica,
 - o determinari cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
 - o plasmocitoza prin aspirat și biopsie osteomedulara
 - o cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare si / sau imunohistochimie.

Subcategorii de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 ⁻⁵
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si ≤ 5% PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥90% sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o

	<p>reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M.</p> <p>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.</p> <p>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.</p>
--	--

-
- PC=plasmocite; MO=maduva osoasă; CR=răspuns complet; VGPR=răspuns parțial foarte bun; PR=răspuns parțial; ASO-PCR=reactia în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC=lanțuri usoare libere.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu **BORTEZOMIBUM** în cazul:

- **Hipersensibilității** la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul **insuficienței hepatice severe**.

REAȚII ADVERSE

- **Infecții și infestări:**
 - o foarte frecvente: herpes zoster,
 - o frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- **Tulburări hematologice și limfatice:**
 - o foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
 - o frecvente: leucopenie, limfopenie.
- **Tulburări ale sistemului nervos:**
 - o foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
 - o frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- **Tulburări gastro-intestinale:**
 - o foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
 - o frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulceratii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**
 - o foarte frecvente: erupții cutanate,
 - o frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

CO-MORBIDITATI

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vîrstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția oricărui **efect toxic non-hematologic de Gradul 3** sau **hematologic de Gradul 4**, excluzând neuropatia. Imediat

după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinițiat.

V.PRESCRIPTORI:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicala, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

27. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 88, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

“DCI : ANAGRELIDUM

I. Indicația terapeutică: Trombocitemia esentiala

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esentiala.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârsta, simptomatologie clinică și anamneza, viteza de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboza și embolism:

- a) Vârsta peste 60 de ani
- b) Antecedente trombohemoragice
- c) Numărul plachetelor (peste $1000 \times 10^9/L$)
- d) Factorii aditionali de risc: trombofilia mostenita (deficiente de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombina, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne aditionale, intervenții chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiența renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5mg/zi timp de o săptămână și doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărțită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub $600 \times 10^9/L$ pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

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

Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.

Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mm³ sau scădere de 50%).

După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.

Precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QT.

Monitorizare hepato-renală.

Se recomandă precauție în utilizarea la copii și adolescenți.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranță/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacții adverse
- Eșec terapeutic

VIII. Prescriptori – medici hematologi și oncologi după caz”

28. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 89, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„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 scădere 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 radiografiile pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

III.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - o 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.

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - o 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, pneumonie 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.

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:
 - o masă tumorală mare (> 7 cm),
 - o apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
 - o simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
 - o splenomegalie depășind zona ombilicului,
 - o obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
 - o afectare orbitală sau epidurală,
 - o 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:
 - o Intrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideație 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-morbiditati:
 - 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 radiografii pulmonare.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

III.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o **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 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.**

29. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 90, cod (L022B): EPOETINUM IN ANEMIA ONCOLOGICA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, limfoame maligne, mielom multiplu), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

II. Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg <8g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de alta cauză (deficite de fier, folati, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați, dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25-50%.

Terapia cu Epoetine poate fi continuată timp de 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale la un interval de 8-9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetina alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Doza maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 μ g (6,75 μ g /kg), administrată o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 μ g/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăc. Tratamentul cu darbepoietina alfa trebuie eintreruput după aproximativ 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completa cu frotiu de sange periferic si reticulocite
- Sideremie, feritina serica / CTLF
- Vitamina B12, folati
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selectionate)
- Test Coombs
- Dozare eritropoetina serica (cazuri selectionate)

Toate cauzele anemiei trebuie luate in considerare si corectate anterior initierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completa

Utilizare cu prudenta:

- pacientii cu afectiuni hepatice
- pacientii cu siclemie
- pacientii cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8-9 săptămâni de la inițiere față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.

2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine în această indicație poate fi prescris de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală. ”

30. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 93 cod (L026C): DCI TRASTUZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar incipient**I. Indicații:**

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
- c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;
- d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm .

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră > 2 cm SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;

- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcina/alăptare;
- e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni – conform RCP

VI. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.
- în cazul recidivei bolii
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog currant
- deces pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.”

31. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 97 cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: ERLOTINIBUM

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 (cel puțin) după tratamentul chimioterapic de primă linie
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, indiferent de statusul mutațional EGFR 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 (deleție la nivelul exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R), cu excepția pacienților cu NSCLC local avansat sau metastatic,

tratați anterior cu cel puțin un regim de chimioterapie (pentru care nu este obligatorie prezenta unei mutații EGFR)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului:
 - 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
 - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
 - keratită ulcerativă
 - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză
 - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra
- 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
- g) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

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

V. Forma de administrare: comprimate filmate

Doza recomandată este: 150 mg/zi p.o. La nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg. Doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

VI. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, 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

Prescriptori: medici specialiști 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. Stadializarea afecțiunii

- 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 (un comprimat filmat), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

- doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

IV. Monitorizarea tratamentului

- funcția hepatică și hematologică (lunar);
- investigații imagistice: ecografie abdominală, CT
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu erlotinib, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament.

V. Criterii de excludere/întrerupere a tratamentului (la latitudinea medicului curant):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia comprimatul zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- 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 administrarea concomitentă a chimioterapiei și a altor medicații, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată;
- perforație gastro-intestinală
- manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
- keratită ulcerativă
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză
- simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra
- insuficiență hepatică sau renală severă;
- sarcina/alăptarea
- apariția bolii pulmonare interstițiale acute

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.”

32. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 98, cod (L032C): DCI FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloide 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 citostatice 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;

- toleranța dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boala (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 :

- Filgrastimum se administrează subcutanat în doză de 0,5MU (5 micrograme)/Kg/zi. Prima doză trebuie administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citostatică. Administrarea zilnică trebuie să continue până când numărul neutrofilelor a revenit la valorile normale.

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

Monitorizarea tratamentului:

- ex clinic:
 - o semne vitale: temperatura, puls, tensiune arterială
 - o apariția edemelor
 - o dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice și renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- ex sumar de urină – identificarea semnelor de glomerulonefrită acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) – indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asocieră 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.”

33. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 99 cod (L033C): DCI TRASTUZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a. în asocieră cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b. ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat

- c. în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenți.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH + pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcina/alăptare;
- e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

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

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni – conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.
- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog curant
- deces pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

- Evaluare imagistică periodică

VIII. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală”

34. Protocolul terapeutic corespunzător poziției 100 (L034K): DCI BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ, se modifică după cum urmează:

a) La pct. Monitorizarea pacienților se modifică și va avea următorul cuprins: „Monitorizarea pacienților: Pacienții vor fi monitorizați de către medicul prescriptor (de preferință pentru Infliximab) sau de către medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrări a medicamentului. Evaluarea pacientului se va face după inducție și la fiecare 6 luni prin documente care să ateste răspunsul clinic și menținerea remisiunii. Evaluarea endoscopică este necesară la 6 - 12 luni sau testare prin metode neinvazive (PCR, VSH calprotectina fecală etc.) după caz.

Dacă după tratamentul de inducție nu se obține remisiunea se întrerupe tratamentul. În cazul lipsei de răspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, după o perioadă de repaus terapeutic de cel puțin 2 luni.

Pierderea răspunsului terapeutic este posibilă la cel puțin 1/3 dintre pacienți. În aceste situații există posibilitatea creșterii dozei (10 mg pentru Infliximab) și a reducerii intervalului de administrare (4 - 6 săpt. pt Infliximab; săptămânal pentru Adalimumab). Aceste ajustări se vor face de medicul curant. De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei și a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvată, științifică de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.”

b) La pct. Prescriptori se modifică și va avea următorul cuprins:

„Prescriptori: tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie și medicină internă. Pentru administrarea agenților biologici trebuie obținut și semnat Formularul de Consimțământ Informat al Pacientului.”

35. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 102 cod (L037C): DCI CETUXIMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: CETUXIMABUM

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

II. STADIALIZAREA AFECȚIUNII: cancer colorectal stadiul IV

III. CRITERII DE INCLUDERE

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

- în asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)
- ca tratament de prima linie în asociere cu FOLFOX
- în monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatina și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

IV. 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 oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.
- Tumori KRAS mutant

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

Cetuximab se administrează o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni.

La administrarea săptămânală prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

La administrarea bilunară, doza este de 500mg/mp.

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.

VI. 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 imagistica.

VII. PRESCRIPTORI

- medici specialiști oncologie medicală

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

II. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

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

III. 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

IV. 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.

V. 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 m^2 de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m^2 . Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. 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.

VI. 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 patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Evaluare imagistica.

VII. PRESCRIPTORI: medici specialiști oncologie medicală”

36. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C): DCI SORAFENIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„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 comorbiditatilor 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 două investigații imagistice (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/ contrast dinamic) de CHC 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) de CHC sau prin
- 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 > 9g/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 Class 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).
- 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 (Clasa Child-Pugh C)
- Istoric de boala cardiaca
 - a) Insuficiența cardiacă > clasa II NYHA
 - b) Boala ischemică acută (Infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesită alte antiaritmice decât betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic

IV. Criterii de întrerupere temporară/definitivă, la latitudinea medicului curant:

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului:

- 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 electrocardiograamei și a electrolitilor (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:
 - Netratați anterior sistemic sau) indicatiile taiate nu sunt aprobate in RCP
 - Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF si care au progresat sub aceste terapii sau,
 - Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza si inhibitori de m-TOR care au progresat sub aceste terapii sau,
 - Tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califica 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 > 9g/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 ≥ 3
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Istoric de boala cardiacă:
 - c) Insuficienta cardiaca > clasa II NYHA
 - d) Boala ischemică acută (Infarct miocardic in ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesita alte antiaritmice decat betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)
- Hipertensiune arteriala necontrolata
- Sarcină/alaptare

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) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-2
- c) Leziuni măsurabile conform RECIST
- d) TSH < 0,5 mU/L
- e) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
- f) FE_{vs} normală.

III. Criterii de excludere:

- a) Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) Tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă
- d) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază
- e) HVB, HVC, HIV
- f) Sarcină

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere temporară/definitivă 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.

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 electrocardiografei 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.”

37. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

„DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor cu AIJ dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

1. Vârsta și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis sau artrită și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii „înțepate”, onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. AIJ sistemică definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se afla într-una dintre următoarele situații:

3.1 Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de minim 3 luni – sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

- confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Româna de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2-12 ani este de 24 mg/m² suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2-4 ani până la maximum 20 mg adalimumab și pentru pacienții cu vârsta între 4-12 ani până la maximum 40 mg adalimumab administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

În formele de artrita asociată entezitei și cu prezenta sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept** în asociere cu metotrexat se începe la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară** cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și **oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu

metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **oligo-articulară extinsă** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus – like

V. Precauții

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatita A și anti-varicela. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada ca pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boala activă la care medicul curant considera ca terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatita A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicela și hepatita A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (anticorpi anti-varicela de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR, se consideră având doze mari următoarele medicamente cortizonice și imunosupresoare următoarele:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile
- MTX ≥ 15 mg/mp/sapt (0,6 mg/kg/sapt)
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi)
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi
- azatioprina $\geq 1-3$ mg/kg/zi
- ciclofosfamida $\geq 0,5-2$ mg/kg/zi

În cazul în care, la momentul solicitării terapiei biologice, pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție scăderea dozelor de imunosupresoare sub cele menționate anterior timp de minim 2-3 săptămâni și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatic riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți si medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale)

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ)
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă.
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker a infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatic cu atestat de studii

complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța).

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate. ”

38. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M):DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

„DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondililita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD68 + NAT66 + PtGA$ (VAS în cm) + $PtPain$ (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapierilor blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul cu blocați de TNF α (adalimumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);

- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen

clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice cu blocanți de TNF α

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **infliximabum (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea inhibitorului de TNF α cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament inhibitor TNF α .

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target”, obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni

prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași,

Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

39. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, CERTOLIZUMABUM**^Ω, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

„DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, CERTOLIZUMABUM**^Ω, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)**

I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani;
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;

- nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);
d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- *antiinflamatoarele nesteroidiene* (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- *sulfasalazina* - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- *terapia biologică* a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanți de TNF α (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

- a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus;
- b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;
- d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboseții și 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de

pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS \geq 2,1 și $<$ 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $>$ 1,3 și $<$ 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS \leq 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiei tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI $>$ 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice cu blocanți de TNF α

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF α medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului blocant anti-TNF α cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SA:

1. adalimumabum: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;
2. certolizumab pegol: la pacienții nonresponderi secundari sau intoleranți la terapia anti-TNF α utilizată anterior; doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;
4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF α

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
 - delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă;
 - delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
 - delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă.
2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

d) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS \geq 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $<$ 1,1; BASDAI $<$ 50% ameliorare (sau BASDAI $>$ 4); VSH și/sau CRP $>$ 50% față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti TNF α .

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS \leq 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele

situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de SA;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);

- BASDAI, ASDAS;

- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

40. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 107 cod (L042C): DCI SUNITINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” 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. 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
- Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic

III. 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 grefă 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

IV. Criterii 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
- Frație de ejecție 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
Conform RCP, 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*

V. 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, echocardiografie 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

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.”

41. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**, GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM**, TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

„DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**, GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM**, TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM****

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează

activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic ;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică

Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare ale PR conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară¹	Puncte
	e
1 articulație mare ²	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)⁵	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3

C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)⁶

PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1

D. Durata simptomelor⁷

< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.

4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR – factor reumatoid, CCP – cyclic citrullinated peptides, PR – poliartrită reumatoidă, PCR – proteina C reactivă, RCC – radiocubitocarpene, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat

reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxichlorochina - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici, utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3-5 mg/kgc/zi;

- azathioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;

- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS28 $\leq 2,6$ = remisiune;

- DAS28 $> 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);

- DAS28 $> 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);

- DAS28 $\geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

nivel DAS atins	scăderea DAS28		
	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 \leq DAS28 \leq 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este

recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

Pacienții cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum.

Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament,

corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu PR precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Româna de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a PR poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al PR elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumabum) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de Tocilizumab. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar.

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS 28;
- indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target (T2T)” obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului:

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice: la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va

recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (listate în ordine alfabetică):

- un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect) (conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului);

- abatacept;
- rituximab;
- tocilizumab.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF α : adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original și biosimilar), golimumabum, infliximabum (original și biosimilar)

1. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumabum: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanerceptum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumabum: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se

folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abataceptum: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumabum: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51-61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62-65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66-70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71-75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76-80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81-84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85-90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91-94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximabum

Tratamentul cu rituximab este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF α), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab se administrează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($DAS\ 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

Atitudinea la pacienții cu PR aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- * numărul articulațiilor dureroase ≤ 1
- * numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1
- * proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl
- * aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10)

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $SDAI = NAD28 + NAT28 +$ evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10) + CRP (mg/dL)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema

inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.

- rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab, tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab: pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/ fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomanda înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat. ”

42. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 112 cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ DCI: PEMETREXEDUM

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + sare de platina (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza de saruri de platina se va administra conform rcp-ului produsului utilizat.

Premedicația necesară – conform RCP

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci

doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

Ajustari ale dozei – conform RCP

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos
- la care s-a administrat/sau nu anterior chimioterapie în funcție de linia terapeutică în care se administrează (linia I/II de tratament)
- Ca tratament de întreținere la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. tratament de primă linie/linia II-a

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin/carboplatin

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

B. monoterapie

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta.

Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.
- pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor
 - neurotoxicitate de grad 3 sau 4.
 - progresie a bolii

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
 - Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/mm³, iar trombocitele trebuie să fie ≥ 100000 celule/mm³.
 - Clearance-ul creatininei trebuie să fie ≥ 45 ml/min.
 - Bilirubina totală trebuie să fie $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie ≤ 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT ≤ 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.
 - Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.”

43. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 115, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

“DCI INTERFERONUM ALFA 2A

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Leucemia cu celule paroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):**- Tratament inițial.**

- o **3 milioane U.I. zilnic**, administrate **subcutanat**, timp de **16 - 24 săptămâni**.
- o În cazul apariției **intoleranței**, fie **se reduce doza zilnică** la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduce atât doza cât și **frecvența administrării**. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

- Tratament de întreținere.

- o **3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.**
- o În caz de **intoleranță**, se va **reduce doza** la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

- Durata tratamentului.

- o Tratamentul trebuie efectuat aproximativ **șase luni**, după care medicul va **aprecia** dacă pacientul a **răspuns** favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
- o Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
- o Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Roferon.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **hipersensibilitate** în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- **afectare severă cardiacă** sau **boli cardiace în antecedente**; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite

simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Roferon-A, să **exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;**

- **disfuncție severă renală, hepatică** sau a **măduvei hematopoietice;**
- **epilepsie** și/sau alte **disfuncții ale sistemului nervos central;**
- **hepatită cronică decompensată** sau **ciroză hepatică severă;**
- **hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori**, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- **leucemie mieloidă cronică** la bolnavi, **la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.**
- **Reacții adverse:**
 - Majoritatea pacienților au prezentat **simptome pseudo-gripale**, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație.
 - Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei **reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol** și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.
 - Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat **anorexie**, iar o jumătate, **greață**. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diarea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.
 - Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.
 - Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. **PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

B. **DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Leucemia mieloida cronică

I. **STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Roferon a este indicat în tratamentul leucemiei mioide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

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

- Leucemie mieloida cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloida cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

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

- **Schema de tratament.**

- La pacienții cu vârsta de **18 ani sau mai mult**, Roferon-A se injectează **subcutanat 8-12 săptămâni**, după următoarea schemă:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

- **Durata tratamentului.**

- Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.
- La pacienții cu **răspuns favorabil**, tratamentul trebuie **continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni**.
- Toți pacienții cu **răspuns hematologic complet** trebuie tratați în continuare cu **9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână** (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloidă cronice cu Roferon-A nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV. **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la **începutul, cât și în cursul terapiei** cu Roferon.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V. **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- leucemie mieloidă cronică la **bolnavi la care este planificat sau posibil** în viitorul apropiat un **transplant alogen** de măduvă osoasă.
- **Reacții adverse:**
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este necesară efectuarea de **examine hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.
- **Co-morbidități:**
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

RELUARE TRATAMENT (condiții) –NA

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNI

- Limfom cutanat cu celule T

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

- Limfom cutanat cu celule T

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

Tratament inițial.

- În cazul pacienților de **18 ani sau peste** această vârstă, doza trebuie **creșcută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi**, pentru o **durață totală de tratament de 12 săptămâni**, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- **Tratament de întreținere.**
- Roferon-A se administrează **de trei ori pe săptămână**, în doza maximă tolerată de pacient, **fără a depăși 18 milioane U.I.**
- **Durata tratamentului.**
- Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să **decidă continuarea terapiei** la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.
 - **Durata minimă a terapiei**, în cazul pacienților cu **răspuns favorabil** este de **12 luni** (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).
 - Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere.
 - Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

III.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la **începutul, cât și în cursul terapiei** cu Roferon.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

IV.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
 - În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice** sau **medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât **la începutul**, cât și **în cursul terapiei** cu Roferon-A.
- **Co-morbiditati:**
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

RELUARE TRATAMENT (conditii) –NA

V.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom non-Hodgkinian folicular

I.STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Limfomul non-Hodgkin folicular în **stadiu avansat**.

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

- Limfomul non-Hodgkin folicular.

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

- Roferon-A se administrează **concomitent cu tratamentul convențional** (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte **6 milioane U.I./m²** injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).
 - În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Roferon-A.
- **Co-morbidități:**
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
 - Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

44. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 151, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

“DCI: DEFERASIROXUM

I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
 - o beta-talasemia majoră și intermedia
 - o sindroame mielodisplazice
 - o aplazie medulară
 - o alte anemii
 - o boli hemato-oncologice politransfuzate
 - o transplant medular
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

II.CRITERII DE INCLUDERE:

- vârsta **peste 5 ani**
- pacienți cu **beta-talasemie majoră** cu **transfuzii de sânge frecvente** (≥ 7 ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună);
- când terapia cu **Deferoxamină** este **contraindicată sau** este considerată **inadecvată** la următoarele grupe de pacienți:
 - o pacienți cu alte anemii;
 - o pacienți cu vârste între 2 și 5 ani;
 - o pacienți cu beta-talasemie majoră și cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puțin frecvente (< 7 ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună).

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

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000 $\mu\text{g/l}$;
- **doza inițială** de **20 mg/Kgc/zi**;
- **dacă preexistă supraîncărcare** cu fier doza recomandată este de **30 mg/Kgc/zi**;
- la valori ale **feritinei serice sub 1000 $\mu\text{g/l}$** încărcarea cu fier este controlată cu o doză de **10-15 mg/Kgc/zi**;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului

	- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearance al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale **transaminazelor** hepatice;
 - o creșteri ale valorilor **creatinemiei** (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
 - o modificări semnificative ale rezultatelor **testelor auditive și oftalmologice;**
 - o **reacții grave de hipersensibilitate** (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
 - o **insuficiența renală** sau disfuncții renale semnificative;
 - o **insuficiență hepatică severă;**
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

VI.PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog”

45. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 155 (H006E): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„**Prescriptori:** medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru l. 1.3 - insuficiența renală cronică). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.”

46. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 161 (N0020F): DCI ATOMOXETINUM, pct. VIII Prescriptori se modifică după cum urmează:

„VIII. Prescriptori Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți. Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei și/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei și/sau înlocuirea preparatului va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.”

47. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 162 cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM, se modifică după cum urmează:

a) Pct IV Tratament se modifică și va avea următorul cuprins:

„IV. Tratament

Indicație: copiii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5 - 2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic.”

b) Pct VIII Prescriptori se modifică și va avea următorul cuprins:

„VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă.

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu metilfenidatum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei și/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei și/sau înlocuirea preparatului va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.”

48. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 165 (L040C): DCI GOSERELINUM, la cap B ENDOMETRIOZA, pct D se modifică după cum urmează:

„D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

• doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

• perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

• parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea

- **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

• periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.”

49. Protocolul terapeutic corespunzător poziției 166 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM, se modifică după cum urmează:

a) La cap. A PUBERTATE PRECOCE, la cap. IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN, pct 4 se modifica și va avea următorul cuprins:

„4. Procedura de monitorizare a terapiei:

a) Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.”

b) La cap B ENDOMETRIOZA, pct II se modifica și va avea următorul cuprins: :

„II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.”

50. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 170, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI CLOFARABINUM

I.DEFINITIA AFECTIUNII:

- leucemia limfoblastica acuta (LLA)

II.INDICATIE

- Tratamentul **leucemiei limfoblastice acute (LLA)**
- la **copii și adolescenții** cu vârste **≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial**
- care au suferit o **recidivă** sau care sunt **refractari** la tratament,
- după primirea a **cel puțin două regimuri anterioare** și
- pentru care **nu există o altă opțiune** terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii și adolescenți:

- **Doza recomandată** este de **52 mg/m²** de suprafață corporală, administrată prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **2 ore zilnic, 5 zile consecutive**.
- **Ciclurile de tratament** trebuie repetate **la fiecare 2 până la 6 săptămâni** (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, $\text{NAN} \geq ,75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea la normal a funcției organelor.
- Poate fi necesară **o reducere cu 25%** a dozei la pacienții care prezintă **toxicitate semnificativă**

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- **Hemoleucograma completă** și **număratoarea plachetelor** trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- **Funcția renală** și **hepatică** înainte de tratament, **în timpul** tratamentului activ și **după tratament**.
 - o Tratamentul cu clofarabină trebuie **întrerupt imediat** în cazul în care se observă o **creștere marcată** a valorii **creatininei** sau **bilirubinei**.
- **Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor** și **greutatea corporală**, pe întreaga **durată** a perioadei **de administrare de 5 zile** a clofarabinei, precum și **imediat după** încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:

- la pacienții la care **nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri** de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu **continuarea tratamentului trebuie evaluate** de către medicul curant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Hipersensibilitate** la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu **insuficiență renală severă** sau **insuficiență hepatică severă**.
- **Alăptarea** trebuie **întreruptă** înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un **efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile** (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

V.PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz. ”

51. **Protocolul terapeutic corespunzător nr. 171, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

„DCI: NELARABINUM

I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Pacienți cu **leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)** și
- **limfom limfoblastic cu celule T (LL-T)**,
- care **nu au răspuns** sau au suferit o **recădere**
- în urma tratamentului cu **cel puțin două linii** de chimioterapie.

III.TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- Doza recomandată de nelarabină **pentru adulți** este de **1500 mg/m²** administrată **intravenos** în decurs de **peste două ore** în zilele **1, 3 și 5**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
- Doza recomandată de nelarabină pentru **copii și adolescenți** (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de **650 mg/m²** administrată **intravenos** în decurs de **peste o oră**, timp de **5 zile consecutiv**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
- Sunt disponibile **date limitate** de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta **sub 4 ani**.

Mod de administrare:

Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

Ajustarea dozelor:

- Tratamentul cu nelarabină **trebuie întrerupt** la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- **Amânarea dozelor ulterioare** este o **posibilitate** în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.
- Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat **atâta timp cât se observă un beneficiu clinic** sau până la **apariția unei toxicități inacceptabile**.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie **observați atent** pentru orice semne sau simptome de **toxicitate neurologică**.
- **Hemoleucograma**, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu **insuficiență renală** trebuie **atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice**.
- Se recomandă **hidratare intravenoasă** conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu **risc de sindrom de liză tumorală**.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Eficiența terapiei se evaluează până la
 - apariția unui **răspuns complet** (numărul de blaști la nivel medular $\leq 5\%$, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
 - până la apariția unui **răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică**.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt

- la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV.PRESCRIPTORI

- Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz. ”

52. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 172, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI DECITABINUM

I.INDICATIIL: leucemie acută mieloidă

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți **adultți, nou diagnosticați** cu **leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară**, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)
- care **nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție**,

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- **Hipersensibilitate** la decitabină sau la oricare dintre excipienți.

- **insuficiență cardiacă congestivă severă**
- **boală cardiacă instabilă clinic**

IV. TRATAMENT

- **Doze și mod de administrare:**
 - Decitabina se administrează prin **perfuzie intravenoasă**.
 - Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de **20 mg/m²** suprafață corporală, prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **1 oră**, cu **repetare zilnică** timp de **5 zile consecutive** (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
 - **Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m²**, iar **doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m²**.
 - În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
 - **Ciclul** trebuie repetat o dată **la 4 săptămâni**, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.
 - Se recomandă ca pacienții să urmeze **minimum 4 cicluri de tratament**; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
 - Tratamentul poate fi **continuat** atâta timp **cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă**, de exemplu, în **absența progresiei evidente**.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- **Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament**
- **Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia** (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun **amânarea tratamentului** cu Decitabinum și **reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse**
- Monitorizarea **funcției hepatice și renale**

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- **Răspunsul la terapia de inducție** este monitorizat prin **examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate**.
- În timpul **aplaziei post chimioterapie de inducție**, efectuarea unui **aspirat medular** este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- **Parametrii de evaluare a remisiunii complete** ce trebuie monitorizați sunt **celularitatea medulară normală** cu un **procent de blasti < 5%**, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care **după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice** ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), **nu revin** la valori preterapeutice sau dacă **apare progresia bolii** (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu

răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

V.PRESCRIPTORI

- medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.”

53. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 173 cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: TRABECTEDINUM

I. Indicații:

- a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuri moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
- b) În asociere cu doxorubicina lipozomala pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recădere.

II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) Număr absolut neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- c) Număr de trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- d) Bilirubina \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- e) Fosfataza alcalină (FAL) $\leq 2,5 \times$ LSVN (dacă creșterea este de origine osoasă se va lua în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleozidază sau gamma-glutamyl transpeptidazei)
- f) Albumină ≥ 25 g/l
- g) AST și ALT $\leq 2,5 \times$ LSVN
- h) Clearance creatinină ≥ 30 ml/min (monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5$ mg/dl (132,6 $\mu\text{mol/l}$) sau clearance creatinină ≥ 30 ml/min (tratament asociat)
- i) Creatin fosfokinaza (CPK) $\leq 2,5 \times$ LSVN
- j) Hemoglobină ≥ 9 g/dl.

III. Criterii de excludere:

- a) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- b) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- c) Alăptare
- d) Asocierea cu vaccinul febrei galbene
- e) Lipsa de răspuns terapeutic

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

- a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- b) Trombocitopenie sub $25.000/\text{mm}^3$
- 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 mg/m ²	1,1 mg/m ²	30 mg/m ²
Prima reducere	1,2 mg/m ²	0,9 mg/m ²	25 mg/m ²
A doua reducere	1 mg/m ²	0,75 mg/m ²	20 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 x 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: 1,5mg/m² suprafață corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m² 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 mg/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:

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

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.”

54. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 174, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ DCI: OFATUMUMAB

I. DEFINITIA AFECTIUNII

Leucemia Limfatica Cronica (LLC)

II. INDICATII TERAPEUTICE

1. **Leucemia limfatica cronica netratata anterior** – pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină – Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. **Leucemia limfatica cronica refractara** – la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;
3. **Leucemia limfatica cronica recidivata** – la pacientii cu leucemie limfatica cronica recidivata – Ofatumumab in asociere cu Fludarabina si Ciclofosfamida
4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

6. Leucemie limfatica cronica diagnosticata conform criteriilor internationale cu boala activa care necesita tratament
7. Leucemie limfatica cronica :
 - a. netratat anterior
 - b. ineligibila pentru tratamentul pe baza de fludarabina datorita comorbiditatilor
8. Leucemia limfatica cronica refractara la tratamentele cu fludarabina si Alemtuzumab,
9. Leucemie limfatica cronica recidivata
10. Varsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

5. Infectii severe, active
6. Hepatita cronica VHB+ activa
7. Hipersensibilitate la substanta activa sau la excipientii din compozitia produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE SI EVALUARE RISC:

- anamneza, examen clinic
- hemoleucograma + formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange si/sau maduva prin **citometrie în flux**
- testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia
- renala, functia hepatica
- **examenale imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu a (cel puțin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicație

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze :***LLC netratată anterior :***

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractara

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

Mod de administrare :

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/oră cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la **scăderea vitezei** de administrare a perfuziei.
 - În cazul unor **reacții adverse ușoare sau moderate**, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia

trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

- În cazul unei **reactii adverse severe**, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare :

- Evaluare preterapeutică
 - Verificarea diagnosticului
 - Determinarea stadiului bolii – examen clinic, prezenta/absenta semne B, hemograma completa
 - Inregistrare status performant (ECOG)
 - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
 - alte analize de biochimie, funcție renală hepatică și ionograma
 - teste virale – AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
 - optional, deleția 17 / mutație p53
 - evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariție sindrom de liza tumorală cu prevenția și tratamentul acestuia
- Evaluare periodică a hemogramei și teste biochimice
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de **infecție cu virusul hepatitic B (VHB)** prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc **înainte de inițierea** tratamentului cu Ofatumumab.
 - În cazul pacienților cu dovezi ale unei **infecții anterioare cu VHB** (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecțioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
 - Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie **monitorizați** pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B **în timpul tratamentului** cu Ofatumumab și **timp de 6-12 luni după** administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu **antecedente de boală cardiacă** trebuie monitorizați atent.

Modificari de doze :

- toxicitate hematologică – administrarea trebuie amânată când PN sub 1000/mm³ și Tr 100.000/mm³ fără modificarea dozelor
- toxicitate renală – nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală ușoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatică – nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

Terapii asociate

Allopurinol 300 mg.zi timp de 7 zile cu 24-48 ore înainte de inițierea primului ciclu terapeutic

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Evaluarea eficacității terapeutice se face prin **aprecierea** evoluției componentelor **criteriilor de răspuns** conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group (**NCIWG**).

- Acestea includ îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- **Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții severe și recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de **leucoencefalopatia multifocală progresivă**.
- Reactivarea **hepatita B** în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariția de **aritmii cardiace grave** sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresia bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.”

55. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 175, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI DASATINIBUM

I. Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)

II. Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză)

IV. Tratament:

A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustari sau modificari ale dozei:

- **Toxicitate hematologica** (mielosupresie):
 - **LMC în fază cronică** (doză inițială 100 mg o dată pe zi) :
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc și/sau trombocitele < 50 000/mmc se oprește tratamentul ; când neutrofilele cresc $\geq 1000/mmc$ și trombocitele $\geq 50\ 000/mmc$ se reia tratamentul la doza initiala.
 - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
 - **LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+** (doză inițială 140 mg o dată pe zi):
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc și/sau trombocitele < 10 000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
 - dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $\geq 1000/mmc$ și trombocitele $\geq 20\ 000/mmc$ se reia tratamentul la doza de start inițială.
 - dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
 - dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.
- **Toxicitate nehematologica**:
 - reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doza redusă în cazul unei recurente.
 - reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse si poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atenta a pacientilor, in special a celor >65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reactii adverse) și gestionarea prompta a manifestărilor aparute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.

- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V.Prescriptori:

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

56. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 176, cod (L01XE08): DCI NILOTINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI NILOTINIB

I. Indicație:

1. Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

II. Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Tratament:

A. Doze:

- Doza recomandată de Nilotinib este:
 - o 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
 - o 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară

întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul 1
Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și /sau numărul de trombocite > 50 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și /sau numărul de trombocite > 20 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic:
 - o trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
 - o dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- Creșteri ale valorilor lipazemiei:
 - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - o valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.
- Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:
 - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criteria de intrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V.Prescriptori:

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

57. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 177, cod (L01XE10) DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA) pct. 9 Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„**9.Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.”

58. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 178, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE).

II. Criterii de includere:

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
 - mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
 - mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alaptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primara (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- **Criterii majore (obligatorii):**

- Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloid
 - Prezența JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
- Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundara post Policitemia Vera (PV) si post Trombocitemie Esentiala (TE)(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- **Post PV:**
- **Criterii necesare** (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
 - **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Anemia sau lipsa necesitatii flebotomiei în absenta terapiei citoreductive
 - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
 - Splenomegalie evolutiva
 - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate >10% in 6 luni, transpiratii nocturne, febra >37.5⁰ de origine necunoscuta
- **Post TE:**
- **Criterii necesare** (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
 - **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 5):
 - Anemia și scaderea hemoglobinei fata de nivelul bazal
 - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
 - Splenomegalie evolutiva
 - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate, transpiratii nocturne, febra de origine necunoscuta
 - Valori crescute ale LDH

V. Tratament:

A. Doze:

- doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:
- **15 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³**, și
 - **20 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite de peste 200000/mm³**.
 - există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite **între 50000/mm³ și <100000/mm³**. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de **5 mg** de

două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

B. Ajustările dozei:

- Dozele trebuie **crescute treptat** pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
 - Tratamentul trebuie **oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm³** sau al unui număr absolut de **neutrofile sub 500/mm³**. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
 - **Reducerea dozei** trebuie avută în vedere dacă **numărul de trombocite scade sub 100000/mm³**, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
 - Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, **dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi**.
 - **Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni** de tratament, iar **ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni**.
 - **Doza maximă** de Ruxolitinib este de **25 mg de două ori pe zi**
 - La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
 - La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.
- C.** Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Monitorizarea tratamentului :

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1. tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
2. tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
3. Intoleranța la tratament

VI. Prescriptori:

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

59. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 181, cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI ROMIPILOSTINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE

- Romiplostim este considerat **tratament de linia a doua** la pacienții **adulți** cu **purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI)**, care sunt **refractari la alte tratamente** (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

- Doze:
 - o Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.
 - o **Doza inițială** de romiplostim este de **1 μg/kg**, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.
 - o **Calcularea dozei**

Doza inițială sau dozele ulterioare:	Greutatea* în kg x Doza exprimată în μg/kg = Doza individuală a pacientului în exprimată μg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în μg x 1 ml / 500 μg = Cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 μg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 μg/kg = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml / 500 μg = 0,15 ml
* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 μg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

- Ajustarea dozelor:
- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie **crescută cu câte 1 μg/kg**, până când pacientul **atinge un număr de trombocite ≥ 50 x 10⁹/l**.
- Numărul de trombocite trebuie **evaluat săptămânal**, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50 x 10⁹/l timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). **În continuare**, numărul de trombocite trebuie evaluat **în fiecare lună**.

- **Doza maximă săptămânală** de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.
- Ajustaţi doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10 ⁹ /l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 ⁹ /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg

- Ca urmare a **variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar**, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10⁹/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10⁹/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10⁹/l), conform raţionamentului clinic.

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- **pierderea răspunsului după tratament** administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
- **eşecul menţinerii răspunsului plachetar** cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- semne clinice şi biologice de **insuficienţă hepatică**
- **Hipersensibilitate** la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- **necomplianţa** pacientului

V. PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitatea hematologie (din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)”

60. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 182 cod (A16AX07-S): DCI SAPROPTERINUM pct. Prescriptori, se modifică după cum urmează:” Prescriptori: medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului.”

61. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 184 cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM pct. VII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în

diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

62. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 185 cod (A10BX09) DCI DAPAGLIFLOZINUM pct. VII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

63. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 186 cod (A10BD07): DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM) pct. VII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

64. La protocolul terapeutic corespunzator pozitiei 187 cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg pct. VII. Prescriptori, se modifică după cum urmează: ”VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

65. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 197, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

“DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienților **adultți** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:**
 - o după **transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
 - o după **cel puțin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților **adultți** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.**
- Tratamentul pacienților **adultți** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractor.**

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea **clasificării OMS** dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența **celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **deteția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30)** este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**.
 - o Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor **investigații paraclinice obligatorii**, necesare indicației terapeutice:

- **computer tomografie** a gâtului, toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - **tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET)**, pentru stadializare și evaluarea răspunsului;
 - datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
 - **hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei**, sunt obligatorii;
 - testări privind prezența **virusurilor hepatice B, C și HIV** sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
 - testarea **funcțiilor cardiace și pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
 - chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

III. **CRITERII DE INCLUDERE:**

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA** (transplant de celule stem autologe) **sau după cel puțin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți **adulți** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**.
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

IV. **CRITERII DE EXCLUDERE:**

- pacienții cu **leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**;
- pacienții care prezintă **dureri abdominale noi sau agravate** (care pot fi **sugestive pentru pancreatita acută**);
- pacienții care prezintă **simptome pulmonare noi sau care se agravează** (de exemplu tuse, dispnee);
- pacienții care prezintă **infecții grave și oportuniste**;
- pacienții cu **sindrom de liză tumorală (SLT)**;
- pacienții cu **neuropatie periferică predominant senzorială și neuropatie motorie periferică**;

- pacienții cu **anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4** (timp de cel puțin o săptămână);
- pacienții cu **neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută**, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$, febră $\geq 38,5^{\circ}C$;
- pacienții cu **Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)**;
- pacienții care au prezentat **creșteri** ale alanin aminotransferazei (**ALT**) și aspartat aminotransferazei (**AST**);
- pacienții cu **hiperglicemie**, cu **indice de masă corporală (IMC) ridicat**, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;
- pacienții care respectă o **dietă cu restricție de sodiu**, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- pacienții care urmează tratament concomitent cu **ketoconazol** (inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp);
- pacienții care urmează tratament concomitent cu **rifampicină** (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);
- Pacienții care iau **bleomicină**;
- **contraindicații** la Brentuximab vedotin;
- **Alergie sau intoleranță** la Brentuximab vedotin

V. TRATAMENT:

DOZE:

- **Doza inițială** recomandată de Brentuximab vedotin
 - Doza recomandată este de **1,8 mg/kg**, administrată ca **perfuzie intravenoasă** timp de **30 de minute** o dată la **3 săptămâni**.
 - Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu **insuficiență renală severă și/sau** cu **insuficiență hepatică** este de **1,2 mg/kg** corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
 - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre **100 kg**.
 - Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< LIN - 1.500/mm^3$; $< LIN - 1,5 \times 10^9/l$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/mm^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/mm^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$) sau 4 ($< 500/mm^3$; $< 0,5 \times 10^9/l$).
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
- se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Pacienții trebuie **monitorizați cu atenție** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția **leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP)** ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală.
- **Oprirea tratamentului** cu Brentuximab vedotin:
 - **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
 - decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranței la tratament** sau **compliancei foarte scăzute** sau **progresie în boală** (lipsă răspuns);
 - întreruperea **definitivă** dacă se confirmă un diagnostic de **leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**

CONTRAINDICAȚII:

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.”

66. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 198 cod (L01XE11): DCI PAZOPANIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„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) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Absența metastazelor cerebrale
- d) Hemoglobină ≥ 9 g/dl
- e) Număr absolut neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- f) Număr de trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- 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 miofibroblastic 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 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.
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.

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

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

- 1. 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).
- 2. Stadializarea Carcinomului cu celule renale** - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM
- 3. 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 $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, AST sau ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$;
 - ii. probe renale: ClCr $\geq 30 \text{ mL/min}$, proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau $< 1,0 \text{ g}$ la analiza proteinuriei pe 24h;
 - iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ ($5,6 \text{ mmol/L}$), număr de trombocite $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
- e. valori normale ale TA (TA sistolică $< 140 \text{ mmHg}$, TA distolică $< 90 \text{ mmHg}$).

4. 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 înainte a 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 vârstă cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

5. Tratament

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.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

- 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 - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d. apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e. apariția ICC- impun întreruperea terapiei;
- f. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g. prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;
- k. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m. apariția sindromului nefrotic impun oprirea terapiei;
- n. 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
- o. 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 reiniițierii 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 plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor $>3 \times \text{LSN}$, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- iii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ concomitent cu creșterea bilirubinemiei $> 2 \times \text{LSN}$:* 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 $> 3 \times \text{LSN}$, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

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 pneumonie;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEVs;
- 7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmaticice 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.

6. 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. ”

67. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 199 cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

- Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: Hb $\geq 9\text{g/dl}$, Leucocite $\geq 3000/\text{mm}^3$, Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$, Trombocite $\geq 100.000/\text{mm}^3$; bilirubina totală $\leq 1,5$ ori valoarea limită superioară a

normalului(LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină <3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină<5 ori LSN dacă există metastaze hepatice; clearance al creatininei >30ml/min (sau echivalent de creatinină serică).

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Tratament

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200mgx2/zi sau doză unică 250mg/zi

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice , imagistice (CT, RMN) și biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, prin ECG, Radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- Insuficiență hepatică severă
- Prolungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant

VII. Prescriptori:

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

68. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 200 cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanța (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienti în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii functionale valvulare cardiace (ecografie cardiaca) sau metastaze la nivelul cordului

- Pacienta insarcinata sau care alaptea
- Alergie la excipientii Dabrafenib
- Insuficiență renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistica pentru certificarea stadiilor IIIC si IV (CT de regiune toracica nativ+substanta de contrast si CT abdomen nativ+substanta de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înainte a unei mese sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)
Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3
Întrepuți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4
Opriti permanent tratamentul sau întrepuți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemoleucograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înainte fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic si imagistic - CT torace si abdomen nativ si cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și / sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înainte inițierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
- consult oftalmologic si monitorizare daca in timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatita, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întrepuerea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

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.”

69. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 201 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: ABIRATERONUM**I. Indicația terapeutică**

1. tratamentul neoplasmului de prostata metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienți asimptomatici sau cu simptomatologie minimă, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocaja completă – antiandrogeni + analogi GnRH) și la care chimioterapia nu este încă indicată.
2. tratamentul neoplasmului de prostata metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienți cu evoluția bolii oncologice în timpul sau după administrarea unui protocol de chimioterapie pe baza de 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;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții medulară hematoformatoare, hepatică și renală adecvate, inclusiv nivel de minimum 3 g/dl pentru albumină serică

III. Criterii de excludere

- Afecțiuni cardio-vasculare 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.
- 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);
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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 în conformitate 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 trasaminazelor 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.”

70. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 203 cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM pct. VII. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

71. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 204 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM pct. VIII. Prescriptori, se modifică după cum urmează:

„VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

72. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 208, cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ AZACITIDINUM

I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

II. Criterii de includere:

- (1) Tratamentul pacienților **adultți** cu **leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de displazie**, conform clasificării OMS.
- (2) Tratamentul pacienților **adultți** cu **leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.**
- (3) Tratamentul pacienților **adultți, neeligibili pentru transplantul de celule stem**

hematopoietice, **cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare**, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

A. Dozare și mod de administrare:

Azacidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeste timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze **antiemetice** ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

B. Perioada de tratament:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze **cel puțin 6 cicluri**. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o **evaluare** a răspunsului sau eșecului **mai devreme de trei luni nu e recomandată**.

Tratamentul trebuie **continuat** atât timp **cât pacientul beneficiază** de pe urma tratamentului **sau până la progresia bolii**.

Monitorizarea tratamentului :

A. Înainte inițierii tratamentului și înainte fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- **Hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- **Evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară
- **funcția hepatică**
- **funcția renală**
- **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

B. Investigații pe parcursul tratamentului

- **Hematologie - sânge periferic**
 - hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)
 - tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie (L>1000), sau la indicație
- **Hematologie - măduvă osoasă**
 - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
- **Biochimie**

- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **Hemostază** - la indicație
- **Imagistică** - RX, Eco, CT, RMN - la indicație
- **Bacteriologie**
 - hemoculturi - ascensiune febrilă $>37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
 - exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație
 - cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
 - test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

C. La sfârșitul tratamentului de inducție

- **Hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **Citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **Biologie moleculară** - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

D. La sfârșitul tratamentului

- **Hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **Citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **Biologie moleculară** - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fara corpi Auer, absenta imunofenotipului de celula stem leucemica, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

V. Prescriptori

Medici specialiti hematologi (sau, dupa caz, specialiti de oncologie medicală, daca in judet nu exista hematologi)."

73. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 209 cod (L01XC08): DCI PANITUMUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: PANITUMUMABUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm colorectal

Panitumumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):

1. în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI
2. în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan și inhibitori EGFR).
3. ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan.

II. Criterii de includere:

A. diagnostic histopatologic sau citologic de adenocarcinom la nivelul colonului sau/și rectului

B. stadiul metastatic, conform clasificării TNM

C. prezența genei RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic (non mutantă)

D. vârstă > 18 ani

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

- numărul absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$
- aspartat aminotransferază (AST) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $AST \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)
- alanin-aminotransferază (ALT) $\leq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, $ALT \leq 5 \times$ limita superioară a valorilor normale)
- bilirubina totală $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale
- clearance creatinină > 50 ml/min
- magneziu, calciu, potasiu seric: valori necontrolabile prin tratament specific

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. pacienți cu neoplasm colorectal metastatic și gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut
3. pneumonită interstițială
4. fibroză pulmonară
5. metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate terapeutic
6. administrarea precedentă a chimioterapiei sau terapiei sistemice pentru stadiul metastatic de cancer colorectal, cu excepția pacienților care au primit chimioterapie (adjuvantă, neoadjuvantă sau radiosensibilizantă) pe bază de fluoropirimidine în urmă cu mai puțin de 6 luni:
7. radioterapie administrată în urmă cu 14 zile

8. persistența toxicităților determinate de administrarea radioterapiei
9. hipersensibilitate la medicația ce conține platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină
10. infecție prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecție necontrolată în urmă cu 14 zile
11. boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an
12. boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecțiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad >2 conform CTCAE versiunea 3)
13. tratamentul unei infecții sistemice, în ultimele 14 zile
14. afecțiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficiența de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)
15. neuropatie periferică senzorială cu afectare funcțională de grad >3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză
16. intervenție chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenție chirurgicală minoră în ultimele 14 zile
17. persistența toxicității post intervenție chirurgicală
18. sarcină / alăptare.

Atenționări:

- Înainte de inițierea tratamentului cu panitumumab este necesară demonstrarea existenței statusului RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic. Status-ul mutațional trebuie determinat de către un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare a mutațiilor KRAS (exoni 2,3 și 4) și NRAS (exoni 2,3 și 4) validată.
- Panitumumab nu trebuie administrat intravenos prin injectare rapidă sau în bolus.
- La pacienții tratați cu panitumumab au fost observate complicații infecțioase care pot pune viața în pericol și complicații infecțioase letale incluzând fasceită necrozantă și sepsis; după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu panitumumab.
- Înaintea inițierii tratamentului cu panitumumab, pacienții trebuie testați pentru depistarea hipomagnezemie și hipokaliemiei.
- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluție letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienții trebuie să fie atenționați despre posibilitatea de apariție a unei reacții adverse cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.
- La pacienții care prezintă diaree severă și deshidratare a fost observată insuficiența renală acută. Pacienții care au diaree severă trebuie instruiți să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.
- Panitumumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă.
- La femeile cu potențial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu panitumumab și pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze; dacă panitumumab este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenționată asupra riscului potențial de pierdere a sarcinii sau riscului potențial asupra fătului.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată de panitumumab este de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni. Combinația acceptată a

aduce economii bugetare conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentrația de 100 mg și cea de 400 mg.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu există date clinice care să susțină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență renală: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- în cazul apariției toxicității dermatologice sau apariției toxicității la nivelul țesuturilor moi asociată cu complicații inflamatorii sau infecțioase grave sau care pot pune viața în pericol, administrarea de panitumumab trebuie întreruptă

- în cazul apariției sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt și trebuie realizată o investigație promptă a apariției acestor simptome; dacă se stabilește diagnosticul de boală pulmonară interstițială tratamentul cu panitumumab trebuie oprit definitiv și pacientul trebuie tratat corespunzător

- dacă apar reacții adverse severe sau care pun în pericol viața în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezența bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), panitumumabul trebuie întrerupt definitiv; la pacienții care prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 și 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări; se recomandă menținerea acestei viteze scăzute de perfuzie în cazul tuturor perfuziilor ulterioare.

- dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt temporar sau definitiv;

- dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenție în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului.

- apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

- reacțiile dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau reacțiile adverse cutanate considerate intolerabile, impun anumite modificări ale dozei de panitumumab, care sunt menționate în tabelul de mai jos:

Apariția simptomelor cutanate: \geq gradul 3 ¹	Administrarea de panitumumab	Rezultat	Reglarea dozelor
Apariție inițială	întrerupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 100% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea

La a doua apariție	înterupeți 1 sau 2 doze	ameliorat(< gradul 3)	se continuă perfuzia cu 80% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a treia apariție	înterupeți 1 sau 2 doze	ameliorat (< gradul 3)	se continua perfuzia cu 60% din doza inițială
		nu este recuperat	se întrerupe administrarea
La a patra apariție	Înterupeți tratamentul	-	-

¹Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viața în pericol.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Pacienții vor fi monitorizați:

o imagistic prin ex CT / RMN

o periodic, sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea reacțiilor dermatologice; pacienții cu reacții dermatologice severe sau toxicitate la nivelul țesuturilor moi sau la care apare agravarea reacțiilor în timpul administrării de panitumumab trebuie monitorizați pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecțioase (incluzând celulită și fasciită necrozantă) și trebuie inițiat prompt tratamentul adecvat

o periodic, inclusiv până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru apariția hipomagnezemiei, hipocalcemiei asociate, hipokaliemiei și a hiperglicemiei

o pentru reacții legate de perfuzare

o periodic pentru detectarea insuficienței renale acute

o periodic pentru depistarea infecției de tract urinar

o periodic pentru identificarea afectării hematologice (anemie, leucopenie)

o periodic sau de câte ori este clinic indicat pentru depistarea tulburărilor vasculare (hipertensiunii arteriale sau hipotensiunii arteriale, trombozei venoase profunde)

o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic, pentru identificarea afectării respiratorii (embolie pulmonară, epistaxis, brohospasm)

o periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru apariția tulburărilor gastro-intestinale

o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea semnelor și simptomelor sugestive de cheratită ca de exemplu apariția sau agravarea inflamației oculare, lacrimației, sensibilității la lumină, vederii încețoșate, durerii oculare și/sau înroșirii ochilor

o periodic pentru detectarea dezechilibrelor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezemie)

VII. Prescriptori.

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea

oncologie medicală. ”

74. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS (AFINITOR) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ **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 endoteliilor 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,
- ulceratii 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 reapare 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.”

75. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE07): DCI LAPATINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ 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 hormonal prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată.
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),
- terapia adjuvantă cu un inhibitor de aromatază a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,
- terapia adjuvantă cu trastuzumab a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,
- 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 cardiac- 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 terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Atenționări:

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifica 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 plasmaticice 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.”

76. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ DCI: AFATINIBUM

I. Definiția afecțiunii – Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă > 18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fara tratament sistemic anterior pentru boala avansata (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

1) Chimioterapia anterioara adjuvanta sau neoadjuvanta este permisa daca ultimul ciclu a fost administrata cu peste 6 luni in urma.

- 2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansata este de asemenea permisa daca ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni in urma.
- 3) Daca s-a intarziat determinarea mutatiei EGFR activatoare si pacientul avea o stare generala care nu permitea amanarea tratamentului, se poate incepe tratamentul cu citostatice si ulterior la detectarea mutatiei sa se treaca la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. insuficienta renala severa (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15ml/min/1,73mp sau la cei dializați)
3. insuficienta hepatica severa
4. boală pulmonară interstițială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată intial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă / persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE ^a	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^b	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^c sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^b	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^d

a. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

b. În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

c. > 48 de ore de diaree și / sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

d. Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejeecție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. **Perioada de tratament:** Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace (va fi evaluată inclusiv FE_{vs}), la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE_{vs}.
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori.

Inițierea tratamentului 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 ”

77. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.213, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI BOSUTINIBUM

I.Indicatie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

II.Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

III.Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența hepatică

IV.Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Manifestari toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) – reduceri de doza

recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc și/sau trombocite sub 50.000/mmc: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste 1000/mmc și a trombocitelor peste 50.000/mmc.
- se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză

redușă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului.

- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

- **Manifestari toxice de cauza nehematologica:**

- În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
- **Toxicitate hepatică:**
 - dacă transaminazele cresc la peste 5x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5x și poate fi reluat apoi la 400 mg.
 - dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
 - de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor $\geq 3x$ față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie $> 2x$ limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- **Diaree severă** (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scaderea toxicității la un grad ≤ 1 .

- **insuficiență renală moderată** (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

- **insuficiență renală severă** (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- monitorizare hepatică și renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament

2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V.Prescriptori:

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

78. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 214 cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: AXITINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Carcinomul cu celule renale

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV conform clasificării TNM

III. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic sau citologic, stadiul avansat/ metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu sunitinib sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - număr absolut neutrofile ≥ 1500 celule/mm³;
 - trombocite $\geq 75,000$ celule/mm³
 - hemoglobină ≥ 9.0 g/dL
 - AST and ALT ≤ 2.5 x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT ≤ 5.0 x limita superioară a valorilor normale;
 - bilirubina totală ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale;
 - creatinină serică ≤ 1.5 x limita superioară a valorilor normale sau ClCr ≥ 60 mL/min;
 - valori normale ale TA (TA sistolică < 140 mmHg, TA distolică < 90 mmHg)
 - FEVS normală.

IV. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat

- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemază, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa child-pugh C)
- clearance- ul creatininei < 15 ml/min

Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.
- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

V. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

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

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu sau fără reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă

hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)
6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT / RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE_vs
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

VII. Prescriptori Inițierea tratamentului 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.”

79. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.215, cod (L01XE27): DCI **IBRUTINIBUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI IBRUTINIBUM I.DEFINITIA AFECTIUNII:

- Leucemie limfatica cronica (LLC) și
- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- a) pacienti **adulti** (peste 18 ani) cu **LLC** în **monoterapie** ca tratament de **primă linie**
- b) pacienti **adulti** (peste 18 ani) cu **LLC** care au primit anterior cel puțin o linie de tratament, în **monoterapie**
- c) pacienții **adulti** (peste 18 ani) cu **LCM** care **nu au raspuns** sau **au recazut** după tratamentul administrat anterior, în **monoterapie**
- d) **boala activa: minim 1 criteriu** IWCLL 2008 indeplinit
- e) **diagnostic confirmat** de LLC/ sau LCM (prin **imunofenotipare** prin citometrie in flux sau examen histopatologic cu **imunohistochimie**)

III.CRITERII DE EXCLUDERE

- Leucemie prolimfocitara (LPL) sau istoric sau suspiciune de transformare Richter
- Anemie hemolitica autoimuna sau purpura trombocitopenica imuna necontrolata
- Boală cardiovasculară clinic semnificativă, precum aritmii simptomatice necontrolate, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic in ultimele 6 luni sau orice alta afectare cardiacă clasa NYHA 3 sau 4.
- Infecție sistemică activă necontrolată, bacteriană, virală sau fungică sau alte infecții sau tratament activ intravenos anti-infecțios.
- Infecțare cu HIV sau orice altă infecție sistemică necontrolată
- Insuficiența hepatică severă clasa Child Pugh C
- Istoric de accident cerebral vascular sau hemoragie intracraniană in ultimele 6 luni

IV.TRATAMENT

Doze

1. Pentru **LLC** doza de ibrutinib recomandată este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi**, administrate oral
2. Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560mg (4caps de 140mg) odata pe zi**, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral odata pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeași ora în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Se pot lua înainte sau după masa.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- La pacienții tratați cu IBRUTINIB este **contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.**

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **intrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologica grd ≥ 3 , neutropenie grd ≥ 3 cu infectie sau febra sau toxicitate hematologica grd.4**. După rezolvarea completa sau reducerea toxicității la grd1, tratamentul se reia cu aceeași doză. Dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps(140mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsula/zi.
- dacă toxicitatea persista sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.
- **Interacțiuni medicamentoase** - Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă intreruperea temporară a ibrutinib sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

Perioada de tratament.

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra și infecții, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologică.

Se recomandă controlul lunar sau mai frecvent, la nevoie, al hemogramei, funcția hepatică, renală, electroliti; monitorizare EKG la pacienții cu probleme cardiace.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom

CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază după:

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scaderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

PARTICULARITĂȚI

- **Limfocitoza** ca efect farmacodinamic
 - o după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IBRUTINIB, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/mcl$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
 - o această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
 - o apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.
- IBRUTINIB **nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla.**
- **Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu** trebuie administrați concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.**
- Tratamentul cu IBRUTINIB **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator** în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IBRUTINIB.

V.PRESCRIPTORI

- Medici specialști hematologi (sau, după caz, specialști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

80. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 216 cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: AFLIBERCEPTUM

I. Definiția afecțiunii – Cancer colorectal metastatic

Tratamentul cu Afliberceptum este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRm): în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folic (FOLFIRI) la adulții cu CCRm rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

Stadializare - Cancer colorectal metastatic – stadiul IV conform clasificării TNM

II. Criterii de includere:

1. diagnostic de adenocarcinom la nivelul colonului sau rectului (determinat histologic sau citologic),
2. boală metastatică care nu poate beneficia de un tratament potential curativ (chirurgical)
3. pacienți care au urmat un singur regim chimioterapic (pe bază de oxaliplatină) pentru patologia metastatică, în timpul sau în urma căruia s-a înregistrat progresia bolii; pacienți tratați anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină și care au prezentat evoluție a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante,

III. Criterii de excludere:

- 1.. tratament anterior cu irinotecan,
2. intervenția chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
3. vârsta sub 18 ani,
4. metastaze cerebrale,
5. infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, grefă coronariană periferică/by-pass coronarian, AVC, atac ischemic tranzitor, ICC clasa III sau IV NYHA, în ultimele 6 luni,
6. infecție HIV/SIDA,
7. proteinurie > 500mg/24h,
8. hipertensiune necontrolată (grad ≥ 2 conform NCI CTCAE v.3),
9. hemoragie severă,
10. tromboză venoasă profundă sau evenimente tromboembolice în ultima lună necontrolate terapeutic,
11. coagulopatie (INR >1,5 în lipsa terapiei cu antagonist de vitamină K),
12. pacienți care urmează tratament anticoagulant cu doze variabile de warfarină și/sau INR>3.
13. răni greu vindecabile sau fracturi neconsolidate
14. deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD),
15. afecțiuni ale intestinului subțire sau colonului (enteropatie, diaree cronică, obstrucție intestinală),

16. funcția deficitară a măduvei spinării: neutrofile $< 1,5 \times 10^9/L$, trombocite $< 100 \times 10^9/L$, hemoglobină $< 9,0 \text{ g/dL}$,
17. creatinină serică $> 1,5 \times \text{LSN}$ (limita superioară a valorii normale); clearance-ul creatininei $< 60 \text{ ml/min}$ (pentru valoarea creatininei $1,0-1,5 \times \text{LSN}$),
18. probe hepatice: bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$ pentru pacienții fără metastaze, transaminaze și fosfataza alcalină $> 3 \times \text{LSN}$ dacă nu prezintă metastaze ($> 5 \times \text{LSN}$ dacă există metastaze), sindrom Gilbert,
19. sarcină, alăptare,
20. tratament cu agenți anticonvulsivanți inductori CYP3A4 (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) care nu a fost întrerupt după 7 zile,.

Atenționări:

Au fost raportate:

- risc crescut de hemoragie (inclusiv evenimente hemoragice severe, uneori letale),
- perforație GI (gastrointestinală) cu risc letal,
- formarea de fistule cu localizare GI și non-GI,
- risc crescut de HTA grad 3-4,
- evenimente trombotice arteriale (ETA),
- evenimente tromboembolice venoase (ETV, embolie pulmonară),
- proteinurie severă, sindrom nefrotic și microangiopatie trombotică,
- neutropenie și complicații (neutropenie febrile sau infecție neutropenică),
- diaree severă,
- reacții de hipersensibilitate severă (bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie),
- potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscentă a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză), Se va opri administrarea acestui medicament cu cel puțin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenția chirurgicală și nu se va relua cel puțin 4 săptămâni după intervenția chirurgicală majoră, până la vindecarea completă a plăgii.
- osteonecroză de maxilar,
- sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR),

Contraindicații: Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienții.

IV. Tratament: Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată de aflibercept este de 4 mg/kg , administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament.

Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este:

- irinotecan 180 mg/m^2 în perfuzie iv cu durata de 90 minute
- acid folinic (amestec racemic) 400 mg/m^2 în perfuzie iv cu durata de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în „Y”,
- 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m^2 în bolus iv,
- 5-FU în doză de 2400 mg/m^2 perfuzie iv continuă cu durata de 46 de ore. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani): La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală: Nu există studii oficiale efectuate cu aflibercept la pacienți cu insuficiență renală. În insuficiența renală ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei inițiale. La pacienții cu insuficiență renală severă există date foarte limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Insuficiență hepatică: Nu există studii oficiale efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică. În insuficiența hepatică ușoară până la moderată, datele clinice sugerează că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.

Modificări ale dozei

Tratamentul trebuie întrerupt în caz de (la latitudinea medicului curant):

1. hemoragie severă,
2. perforație GI,
3. formare de fistule,
4. HTA necontrolată, crize hipertensive, encefalopatie hipertensivă,
5. ETA (eveniment tromboembolic arterial),
6. ETV (eveniment tromboembolic venos) grad 4 (inclusiv embolie pulmonară),
7. sindrom nefrotic sau MAT (microangiopatie trombotică),
8. reacții severe de hipersensibilitate,
9. compromiterea cicatrizării plăgilor care necesită intervenție medicală,
10. SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR).

Întreruperea temporară a tratamentului se recomandă în următoarele situații:

1. cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă
2. neutropenie sau trombocitopenie – până când nr. neutrofilelor $\geq 1,5 \times 10^9/l$ sau nr. trombocitelor $\geq 75 \times 10^9/l$;
3. neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic – întreruperea tratamentului și ulterior reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; în caz de recurență se scade doza de 5-FU cu 20%; poate fi scăzută și doza de aflibercept la 2mg/kg.; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
4. reacții de hipersensibilitate ușoare, moderate, severe - întreruperea tratamentului și utilizarea medicamentului adecvat,
5. hipertensiune arterială- întreruperea tratamentului, reducerea dozei la 2mg/kg,
6. proteinuria – întreruperea tratamentului până când proteinuria < 2 g pe 24 ore; ulterior se reduce doza,
7. stomatită severă și sindrom eritrodizetic palmo-plantar – întreruperea și reducerea dozei de 5-FU cu 20%,
8. diaree severă - reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; dacă re apare diareea, se reduc dozele de 5-FU cu 20%; se pot utiliza antidiareice și tratamentul poate fi întrerupt.

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

1. imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;
2. înainte de inițierea tratamentului și înaintea fiecărui ciclu – hemograma completă, funcția renală, proteinuria și creatinina serică;
3. periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru depistarea:
 - simptomelor de sângerare GI și alte tipuri de sângerări severe,
 - disfuncției hepatice (AST, ALT, bilirubină),

- TA și EKG (interval QTc),
- fistulelor,
- evenimentelor venoase și arteriale embolice și trombotice,
- apariția reacțiilor de hipersensibilitate,
- depistarea simptomelor de diaree și deshidratare.

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.”

81. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„DCI: OLAPARIBUM

I. Indicații: în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2;
- c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boala conform clasificării FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f. boală sensibilă la sărurile de platină (progresia bolii neoplazice la peste 6 luni de la întreruperea chimioterapiei)
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea ultimului regim chimioterapic pe bază de platină) – criteriile RECIST sau GCIG (CA125)
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
 - i. număr absolut neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - ii. leucocite $> 3 \times 10^9/L$
 - iii. trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$
 - iv. hemoglobină $\geq 9,0$ g/dL
 - v. AST and ALT $\leq 2,5$ x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT $\leq 5,0$ x limita superioară a valorilor normale;
 - vi. bilirubina totală $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale
 - vii. creatinină serică $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic

- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h. administrarea de medicament cu metabolizare prin CYP3A4 (ex. antifungice, antivirale, anticonvulsivante, antiepileptice, tuberculostatice, etc.)
- i. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- j. sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția de toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare:

400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/ zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

VI. Monitorizare:

- a. Imagistic prin examen CT / RMN
- b. hemoleucograma – lunar

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

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A
- b. insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad >1 CTCAE)
- e. paciente obeze (IMC >30 kg/m²) sau subponderale (IMC <18 kg/m²)

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.”

82. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.219, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

„ **DCI: TALIDOMIDUM**

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire² se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB

(hipercalcemie > 11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții
- Femei gravide.
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

- **Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison**
- **Doza** recomandată de **talidomidă** este de **200 mg pe zi**, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr **maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile)**.

Vârsta (ani)	NAN (/μL)		Număr de trombocite (/μL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	<1500 dar ≥ 1000	SAU	<100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	<1500 dar ≥ 1000	SAU	<100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- **Precizări legate de administrare:**
- **Talidomida:**
 - doza de talidomidă se administrează **o dată pe zi, înainte de culcare**, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală
- **Tratament complementar:**
 - se recomandă profilaxia cu anticoagulate și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomida.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Pacienții trebuie **monitorizați pentru:**
 - evenimente tromboembolice;
 - neuropatie periferică;
 - erupții tranzitorii/reacții cutanate;
 - bradicardie,
 - sincopă,
 - somnolență,
 - neutropenie și trombocitopenie.

- Poate fi necesară **întârzierea**, **reducerea** sau **întreruperea** dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanturi usoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2-3 luni.
- În prezența **durerii osoase**, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase¹.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)¹:

Subcategorii de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 ⁻⁵
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si ≤ 5% PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥90% sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥50% a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere ≥50% a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost ≥30%. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere ≥50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti hematologi (sau, după caz, specialisti de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

83. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 222, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 223 cod (L01XC15) DCI: OBINUTUZUMAB cu următorul cuprins:

„DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicația terapeutică

1. Leucemie limfocitară cronică (LLC)

OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Limfom folicular (LF)

OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu OBINUTUZUMAB, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

II. Criterii de includere în tratament

- La pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici un tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- La pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin un tratament cu rituximab și la care boala a revenit sau s-a agravat după acesta.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea OBINUTUZUMAB la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu OBINUTUZUMAB
- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- Nu se administrează OBINUTUZUMAB copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
- În Ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de OBINUTUZUMAB. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

- Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
- Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

Ciclul 1 de tratament – acesta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – o parte a primei doze (100 mg)
- Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
- Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 – doză completă (1000 mg)

Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

Limfom folicular (LF): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit bendamustină – fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

- Acestea vor fi urmate de o „fază de întreținere“ – în acest interval se va administra OBINUTUZUMAB la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

• O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

Terapie de inducție

Ciclu 1 de tratament – aceasta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

Terapie de întreținere

- • Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

- *Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)*

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9 /l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$] au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricostatice (de exemplu, *alopurinol*) sau
- urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază* începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului).

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

- Ziua 1, ciclul 1: - corticosteroizi i.v: obligatoriu pentru pacienții cu LLC, - cu o ora înainte de OBINUTUZUMAB (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)

- Analgezic/ antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (1000mg acetaminofen/ paracetamol)

- Antihistaminic – cu 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (50mg difenhidramină)

- Ziua 2, ciclul 1:- corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de OBINUTUZUMAB (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
 - Analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000mg acetaminofen/paracetamol)
 - Antihistaminic – cu 30 minute înainte (50mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu OBINUTUZUMAB și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu OBINUTUZUMAB.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară
- Biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- Evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- Hemoleucograma cu formulă leucocitară
- Biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- Ionograma: potasiu seric
- Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie) la nevoie
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) la nevoie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu OBINUTUZUMAB: lipsa de raspuns sau intoleranța

VII. Prescriptori: Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. ”

84. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 223, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 224 cod (L01XE24) DCI: PONATINIBUM cu următorul cuprins:

„DCI PONATINUM

I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu **Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută**, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
 - leucemie mieloidă cronică (LMC)
 - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide – decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficiente pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- Doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- Pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea lclusig cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- Doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

V. Monitorizarea tratamentului

înaintea începerii tratamentului

- Evaluări ale funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă.
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- Analize ale funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina directă, Bilirubina totală.

periodic

- Hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- Lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular
- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.
 - creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatiche ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45mg, se întrerupe

tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1;

- Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la $<$ Gradul 2;
- Pancreatită de gradul 4: Se oprește administrarea Iclusig

- În cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (Pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea Iclusig și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).

Reacții severe:

- număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$ (reluare tratament când NAN – $1,5 \times 10^9/l$)
- trombocite $< 50 \times 10^9/l$ (reluare tratament când Tr – $75 \times 10^9/l$)
- suspectează că va apărea un eveniment ocluziv arterial sau o tromboembolie venoasă
- întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical.
- se obține un răspuns adecvat la tratament
- numărul de neutrofile este scăzut
- numărul de plachete în sânge este scăzut
- apare o reacție adversă severă, care nu afectează sângele (inflamație a pancreasului cu valori crescute ale unor proteine din sânge, lipaze sau amilaze)
- apar probleme cardiace sau vasculare
- afectare a funcției hepatice (Creștere a transaminazelor hepatice > 3 VN, Manifestare la doza de 45 mg: Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se monitorizează funcția hepatică ;Se reia tratamentul cu Iclusig cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1 ($< 3 \times$ LSVN) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului; Creștere a AST sau ALT $\geq 3 \times$ VN concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times$ VN și a fosfatazei alcaline $< 2 \times$ VN: se întrerupe imediat tratamentul.
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

85.După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 224, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 225 cod (B02BX05) DCI: ELTROMBOPAG cu următorul cuprins:

„DCI ELTROMBOPAG

I. Indicația terapeutică

1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul **adultilor** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua a adultilor **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

II. Criterii de includere în tratament

1. pacienti **adulti** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. tratamentul de linia a doua a adultilor **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul**

chirurgical este contraindicat.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitatea la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

IV. Tratament

Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.
- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de **un comprimat de 50 mg** Revolade pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să înceapă tratamentul cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

- Administrare:

- Se înghite comprimatul întreg, cu apă
- cu **4 ore înainte** de a lua ELTROMBOPAG și timp de **2 ore după** ce se administrează

Revolade, **nu** se consumă nimic din următoarele:

- a) **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
- b) **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
- c) **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
- d) unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc ; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.

- **Administrarea medicamentului se va face imediat** ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra în **maximum 30 minute**, va trebui preparată o nouă doză.

- Ajustarea dozelor:

- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere: Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic)
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- la pacienții nesplectomiizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

Periodic

- control oftalmologic pentru cataractă

- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sange periferic) repetată la anumite intervale de timp.
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sideremie și CTLF),
- în caz de asociere interferon cu ELTROMBOPAG se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu ELTROMBOPAG.
- monitorizarea cardiacă
- Când se trece de la comprimate la pulbere pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Se vor efectua analize de laborator pentru testarea funcției ficatului, înainte de a începe tratamentul cu ELTROMBOPAG și la anumite intervale în timpul tratamentului. Se poate întrerupe administrarea ELTROMBOPAG în cazul în care cantitatea acestor substanțe crește prea mult sau dacă apar alte semne de leziune a ficatului.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).”

EDITOR: GUVERNUL ROMÂNIEI



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, internet: www.monitoruloficial.ro

Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.70, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.

