



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 186 (XXX) — Nr. 754 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Vineri, 31 august 2018

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.053/1.225/2018 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	3-222
--	-------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 1.053 din 30 august 2018

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI
DE SĂNĂTATE
Nr. 1.225 din 30 august 2018

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. S.P. 3.996/2018 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. D.G. 3.775 din 30.08.2018 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 ale 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,
Sorina Pinte

p. Președintele Casei Naționale de
Asigurări de Sănătate,
Liliana Lukacs

*) Ordinul nr. 1.053/1.225/2018 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 754 din 31 august 2018 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

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

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

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

”DCI IMIGLUCERASUM

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

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

Boala Gaucher are 3 forme:

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

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

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei <15-20% din valoarea martorilor
(diagnostic enzimatic)

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

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

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

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

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

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

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție
4. Boală osoasă simptomatică
5. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

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

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mm³ sau
 - c. Neutropenie < 500/mm³ sau leucopenie simptomatică cu infecție

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

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

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

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

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

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

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

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip1:

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

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

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

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

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

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

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

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I**Tabelul I****Evaluare la stabilirea diagnosticului**

Ex. Biumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vietii
---------------	----------------------------	------------------------	----------------------	------------------

<ul style="list-style-type: none"> - Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta - Analiza mutatiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă si indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluari metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Teste optionale: imunoglobuline cantitativ capacitate totala de legare a Fe Vit B12 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM /CT volumetric) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IRM*** (sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mană pentru varsta osoasă (pentru pacienti cu varsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienti cu varsta mai mare de 18 ani. 	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sanatate la nivel functional si stare de bine)
--	---	--	--	--

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

* unul dintre cele trei teste

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

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

Tabelul II

Evaluare in cursul monitorizarii

	Pacienti fara terapie de substituție enzimatică		Pacienti cu terapie de substituție enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta	X			X(oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM ^{**} (sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 14 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X
5.Ecografiografie inclusiv masurarea PSDV				X
Teste bio-umorale ^{***}	X		X	
Calitatea vietii				
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

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

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

*** A se vedea in tabelul I

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

Tabelul III

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

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

* la pacientii cu varsta < 18 ani.”

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

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

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

”DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

- examen clinic endocrinologic: manifestari clinice tipice de acromegalie si/ sau afectiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arteriala, diabet zaharat, sindrom de apnee in somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
- determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacientii diabetici)
- determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.

4. imagistica – ideal rezonanța magnetică nucleară (RMN), sau tomografie computerizată (CT) hipofizara, sau de regiunea suspectată de tumoră secretanta de GH/ GHRH, preferabil cu substanța de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

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

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

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

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

II. Tratament

Obiective:

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

Metode terapeutice:

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

1. Chirurgia hipofizara transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasa), cu diametrul maxim sub 2 cm

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

În cazul tumorilor de peste 2 cm, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

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

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

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopia severă cu insuficiența cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

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

a) **Agonistii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficientă la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală

- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH și IGF-1 modest crescute

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

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

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

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid)- se leaga de receptorii de somatostatin, avand efect antisecretor pentru GH si de reducere a volumului tumoral. Octreotidul si Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei si al scaderii hipersecretiei de GH.

Efecte adverse: abdominale in primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și namol biliar, dar rar se produce colecistită. Scaderea secretiei de insulina cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienti. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generatia a II-a (Pasireotid), modificarile metabolismului glucidic sunt mai frecvente si mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** – este indicat in tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF-I sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat in monoterapie sau in combinatie cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolina.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienti).

3. Radioterapia hipofizara este o metoda de a treia linie terapeutica; este indicata la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie si tratament medicamentos, sau in cazul in care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luata in considerare in orice moment al terapiei dupa insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau daca interventia chirurgicala este contraindicata.

Radioterapia stereotactica este preferata radioterapiei conventionale.

Eficacitatea si efectele adverse ale radioterapiei se monitorizeaza anual.

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

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicatii:

- In **microadenoamele hipofizare (<10 mm) si tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm**, chirurgia de preferat transsfenoidala este tratamentul

primar.

În cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se poate opta pentru administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatina, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată); radioterapie sau reintervenția chirurgicală.

În **tumorile hipofizare mari (20 mm sau mai mare)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatina).

Dacă răspunsul este parțial după 3 luni de doză maximă de analog de somatostatina și Cabergolina, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale, inclusiv în cazul tumorilor cu extensie în sinusul cavernos.

Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/sau IGF1, se adaugă radioterapia.

- În cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizara (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană**, chirurgia se practică cu prioritate.
- Indiferent de mărimea tumorii în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatina pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

1. Categoriile de pacienți eligibili

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

A. Pacienți cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică, sau cei cu contraindicație chirurgicală

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

C. Pacienți operați și iradiati, nevindecați după dubla terapie

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/ foaia de observație. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul medical al pacientului/ foaia de observație.

Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale vor rămâne eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatina.

E. Pacienții cu contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/ foaia de observație.

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

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

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

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

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

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

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

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				

GH				
----	--	--	--	--

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

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va inlocui TOTG la pacientii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 2.5 ng/ml confirma acromegalia activa.

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

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face dupa cel putin 12 saptamani de la interventia chirurgicala.

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

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

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

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

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacientii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de varsta fertila) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la barbati).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluari suplimentare pentru depistarea eventualelor complicatii:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie – criterii *pentru complicațiile cardiovasculare*

- *Colonoscopie*- criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign
- Polisomnografie– criteriile pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiana

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

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

Pentru ***Lanreotidum*** PR: se recomanda începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Daca evaluarea efectuată după 3 luni indica un control terapeutic optim se poate inlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În conditii de eficienta scazuta la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va creste doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

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

Se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacientii insuficient controlati cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creste la 40 mg/28 zile.

Pentru pacientii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentratii de GH sub 1ng/l si cu niveluri scazute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (in cazul octreotidum LAR) sau se poate creste intervalul de administrare (in cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

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

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

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

V. MONITORIZAREA ACROMEGALILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

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

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

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

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în cadrul TOTG, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) – în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizara determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curențe ;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolina cel puțin 5 ani (anual)

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

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal sub 2,5 ng/ml sau GH in TOTG sub 1ng/ml
- IGF1 normal pentru varsta si sex

B. Criterii pentru raspuns partial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea initiala

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifica de acromegalie evolutivă sau
- Media GH seric bazal peste 2,5 ng/ml, a cărei valoare nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea initiala (apreciata cu aceeași metoda de dozare dupa același standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

VI. ALGORITM TERAPEUTIC

A. Se recomanda tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistenta dupa tratamentul chirurgical sau preoperator la pacienții cu dimensiuni ale adenomului ≥ 20 mm sau pacienții cu contraindicații operatorii.

La pacientii cu cresteri moderate ale IGF1 si semne si simptome moderate determinate de excesul de GH se poate incerca monoterapia cu agonisti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament initial adjuvant.

La pacientii cu boala moderat severa si niveluri crescute de IGF1 se recomanda initierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomanda

inițierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatin răspunsul este parțial, se vor 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, la care se poate asocia Cabergolina în doza de 2- 4 mg/ săptămâna. Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, se 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 anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatina de generația I nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant are posibilitatea de a schimba analogul de somatostatin de generația I în doză maximă sau de a iniția terapie cu analogul de somatostatin de generația II-a - Pasireotide LAR în doză de 40mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40mg/ 4 săptămâni este sub-optimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60mg la fiecare 4 săptămâni.

E. În cazul pacienților cu răspuns parțial la terapia adecvată cu analogi de somatostatina în doză maximă, se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doză de 40 mg/săptămâna cu posibilitate de creștere până la 80 mg/ săptămâna, cu sau fără asociere de Cabergolina în doză de 2- 4 mg/săptămâna.

F. În cazul pacienților necontrolați prin terapia adecvată cu analogi de somatostatina în doză maximă se poate opta pentru monoterapie alternativă: tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanți de receptor al GH: Pegvisomant).

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

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

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

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

Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru ≥ 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, capătând indicație chirurgicală.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienții care nu îndeplinesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina în asocieră cu Cabergolina 2-4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asocieră cu Pegvisomant +/- Cabergolina sau radioterapie hipofizară.
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- *Compliance scăzută la tratament și monitorizare*

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

1. Pacientii cu acromegalie în evoluție, operati/ neoperati dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatina (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiența a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluși protocol).
2. Pacientii cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatina.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

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

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

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doza de 2-4 mg/sapt.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

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

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

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5- 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni :

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

. b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficiența

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

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

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

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

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

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

E. Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatina și Cabergolina), se poate opta pentru :

- terapie cu Pasireotide LAR în doza de 40mg la fiecare 4 săptămâni, cu posibilitatea de escaladare a dozei până la 60mg/ 4 săptămâni în cazul controlului sub-optimal (în cazul în care analogul de somatostatina de generația a II-a nu a fost utilizat anterior).

SI/ SAU

- reintervenție chirurgicală

SI/ SAU

- iradiere hipofizară

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

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

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

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

XI. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.”

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. **63 cod (H006C): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10HPF)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2-20/ 10 HPF)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10HPF)
4. Neoplasme mixte neuroendocrine-nonneuroendocrine, MINEN

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):

Grading propus pentru TNE		
Grad	Indexul mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	<3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

* Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze (“hot spots”); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF(2,0mm²).

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

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid)

reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, dar și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10% atât pentru a preveni creșterea tumorală dar și a o inhiba. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatina.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehneci (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56 și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatina SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazuri selecționate.

Exista cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatina (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor. **Nu există** încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatina **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapie sistemică;

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatina: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutetiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

Protocol de tratament

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorală. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120mg/28 zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, funcțională sau nefuncțională, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizarile de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat -NCCN 2017-), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumori neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă

tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrată în masa tumorală.

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid;
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA;
- c) evaluarea răspunsului tumoral.

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament (a+b), apoi la 6 luni de tratament (a+b+c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni (a+b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. **Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR)** 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28zile (40mg/28zile; 50mg/28zile; 60mg/28zile).

• Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-entero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i.m. la fiecare 28zile.

2. **Lanreotid Autogel 120 mg** - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatina cu acțiune scurtă (Octreotid 100 μg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i.m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatina se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică universitară și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatina (dacă a fost pe Octreotid LAR 60mg/28zile va trece pe Lanreotid autogel 120mg/28zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120mg/28zile va trece pe Octreotid LAR 60mg/28zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată

- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament

- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60mg/28zile sau Somatuline autogel 120mg/28zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi. ”

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 67 cod (H011Q): SOMATROPINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI: SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin hipotonie și tulburări de alimentație neonatale, ulterior cu hiperfagie și obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, și tulburări cognitive și de comportament.

În 65-70% din cazuri, cauza e deleția parțială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25-30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocării la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență – 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH și respectiv a probelor ADN microsateelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsurile specifice
Endocrinologie	<p>Auxologie – înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, \pmpliuri cutanate, status pubertar</p> <p>Vârstă osoasă – pentru pacienții pediatrici</p> <p>Funcție tiroidiană – TSH, FT4</p> <p>Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului</p> <p>Ax GH-IGF1 – determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH</p> <p>Dacă vârsta \geq 6 ani – evaluare metabolică – hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, \pmtest oral de toleranță la glucoză pentru pacienții la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans)</p> <p>Evaluare risc cardio-vascular – colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol</p> <p>Evaluare steatoza hepatică – GOT, GPT, ecografie abdominală</p>

	±Evaluare compoziție corporală – DXA sau bioimpedanță
Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutrițională (pediatru/endocrinolog/diabetolog/dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziție dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie și psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie – la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide Recomandări posibile – amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu – monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală – evaluare risc scolioză

Vârsta de inițiere – minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezității; în cazuri individualizate se poate iniția încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicații de inițiere terapie – obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienții acestuia, sarcina.

IV. Tratament – doze, mod de administrare

Pacienți de vârstă pediatrică – terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m², cu ajustarea dozelor la 3-6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1mg/m².

În perioada de tranziție – 0,1-0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția /agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3-6 luni monitorizare auxologică – greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de buna practică clinică și la vârsta medie pubertară.
- La 6-12 luni evaluare compoziție corporală – circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță – pentru determinarea procentuală a grăsimii și a masei musculare corporale
- La 6-24 luni, în mod individualizat - determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
 - în primele 3-6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani și cu apnee ușoară/absența apneei
 - în primele 4-6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluare progresiei scoliozei – la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcției tiroidiene (TSH, freeT4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress – dozare cortizol bazal ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie și/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică – dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent – inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criteria de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariția crizelor comițiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei
- Apariția rezistenței la insulină

VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție – după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3-6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1-0,2mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj Napoca, Constanța).”

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

DCI: FULVESTRANTUM**I. Indicatia terapeutică**

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

II. Criterii de includere în tratament:

- vârstă \geq 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER +)
- status post-menopauzal
- dovada progresiei bolii, în oricare dintre situațiile următoare:
 - în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul

diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanță SAU

- în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere:

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

IV. Doza și mod de administrare

Denumire comercială și forma de prezentare:

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

Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vârstnice):

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

Mod de administrare (tehnica):

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

Durata tratamentului:

Tratamentul cu fulvestrant trebuie să continue atâta timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabilă).

Atenționări speciale:

Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.

Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traectului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociată cu locul de administrare.

Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luat în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.

Risc potențial pentru apariția osteoporozei.

V. Monitorizarea tratamentului:

- ✓ Examen clinic complet
- ✓ Hemoleucograma și examene biochimice periodice

- ✓ Examene imagistice - radiografie pulmonara, ecografie abdominala, ex CT / RMN, ecografie glande mamare si regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasa - periodic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Fulvestrant:

- Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.
- Progresie clinică sau imagistică, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice: - apariția leziunilor noi
- progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- Progresie clinica (simptomatologie evidenta care atesta evoluția bolii - deterioare simptomatice)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate

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

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

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta): reducerea numărului de trombocite, insuficienta hepatica, hepatita toxica, creșterea nivelului gama-GT

- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

3.

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

„DCI: BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia;
- b) *Alternativ*: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua.
- a doua progresie a bolii când Bevacizumab s-a inițiat în linia întâi.
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3 / 4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a

bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicații:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0 / +1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF.
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**a) definitivă**

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală**C. Cancer bronho-pulmonar****I. Indicații**

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

I. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

II. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicații

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criteriile de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criteriile de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF.
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, odată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii

- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

E. Definiția afecțiunii - Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicații

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO – IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, la prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.

c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în neoplasmul ovarian epitelial, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

- a. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- b. Status de performanță ECOG 0-2

- c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus
- d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline
- b. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- d. Sarcină / alăptare
- e. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Fistule, perforații, ulcere nevindicate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- j. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

- a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii / pentru o perioadă de maximum 15 luni / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni). În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

- a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinica (simptomatica).
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteiuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicația de prima linie (vezi mai sus – punctul IV, subpunctul a)
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală”

4. 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

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice

- Tratament de rechallenge la pacienții cu GIST-uri maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretratați cu imatinib și sunitinib

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
 - o Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
 - o Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretrată cu imatinib și sunitinib
 - o Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare – oricare dintre următoarele caracteristici:
 - dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut >5/50HPF
 - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
 - localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2 cm și cu index mitotic <5/50HPF
 - marginile chirurgicale microscopic pozitive
 - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- sarcina/alaptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- **GIST**: 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- **DFSP**: 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3-6 luni

VII. Prescriptori: medici 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

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) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

Criterii de includere:

A. La pacienții adulți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

B. La pacienții copii și adolescenți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

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 se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

Tratament:

A. Doze:

1. Pacienți adulți:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată 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 recombinație 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 adolescenti:

- 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. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispăre; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - **Toxicitate hepatică:**
 - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului :

- definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- in cazul pacientilor cu insuficienta hepatica (usoara, moderata sau severa) sau cu insuficienta renala se administreaza doza minima = 400mg; doza poate fi redusa in functie de toleranta; monitorizare hepatica si renala
- inaintea inceperii tratamentului trebuie efectuata testarea pentru infectia cu virusul hepatitei B – risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtatorilor VHB
- monitorizarea atenta a pacientilor cu afectiuni cardiace, mai ales in cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de crestere derivate din trombocit (FCDP-R) si al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) si/sau leucemie eozinofila cronica (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R α

Intreruperea tratamentului:

- reactii adverse inacceptabile
- intoleranta la tratament
- esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente.

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, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

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

”DCI TRASTUZUMABUMUM**1. Tratamentul cancerului mamar incipient si avansat local****I. Indicații:**

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclina conform practicii clinice din Romania) și ciclofosamidă, 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) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;

- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică
- e) FEVS > 50%.

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

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, 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) sarcina/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută 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
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

2. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicații:

Trastuzumab în asocieră cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii

gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ și test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazată sau boală local avansată, inoperabilă;
- e) FEVS \geq 50%.

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

- a. FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială și fără a se normaliza 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:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreținere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu \geq 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. Decizia va aparține medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.

b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)

c) sarcina/alăptare;

d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților

e) decizia medicului oncolog curant

f) decesul 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.

Evaluarea imagistica (obiectiva) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6-12 săptămâni însă pot exista excepții, justificate, de la aceasta regula.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.”

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

”DCI: ERLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

- a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.
- b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3;
- c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicațiile de linia 1 și de menținere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;
- c) sarcina/alăptarea;

- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;
- f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepția pacienților care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-compliancei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

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

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 ora înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Cancerul de pancreas**I. Indicații**

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0-2;
- vârsta > 18 ani
- funcții hepatice și hematologice adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariția unor toxicități inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

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

”DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

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

a. în asociere 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 hormonal 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 hormonal prezenți.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2,;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

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

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 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 simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcina/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută 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. **Înteruperea 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)
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul 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”

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

”DCI: CETUXIMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - o ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și/sau irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și/sau care prezintă intoleranță la irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - o ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și/sau irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin/irinotecan a eșuat și/sau care prezintă intoleranță la irinotecan

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal
- *Alternativ:* 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. **Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală”

B. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului**I. Indicații**

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)

II. Criterii de includere

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârstă > 18 ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină / alăptare
5. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab
6. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare : 400mg/m², ulterior 250mg/m² săptămânal

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

Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înainte de toate perfuziile 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 această afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3-6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.”

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

”DCI: SORAFENIBUM

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicații

- a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:
- o **două investigații imagistice** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/ contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**

- **o investigație imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm **sau**
- **examen histopatologic (HP)**

b) carcinom hepatocelular în absența hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin

- **examen histopatologic (HP)**

II. Criterii de includere

- CHC
 - nerezecabil, local avansat/ metastatic sau
 - cu contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau
 - pacient cu CHC potențial rezecabil care refuza intervenția chirurgicală sau,
 - CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/ chirurgicale
- vârstă > 18 ani
- indice de performanță ECOG 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - a) neutrofile $> 1.000/\text{mm}^3$, trombocite $> 50.000/\text{mm}^3$
 - b) bilirubina totală $< 2,5$ ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3-4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. **Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Carcinomul renal

I. Indicații

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienți:
 - fără tratament sistemic anterior sau
 - tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau
 - tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii
- vârsta > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3-4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. **Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

C. Carcinom tiroidian**I. Indicații:**

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (¹³¹I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferentiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
 - prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
 - administrarea cumulată de IRA $\geq 22,3$ GBq sau
 - apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
 - după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- TSH < 0,5 mU/L
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3-4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): DCI **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1^Ω, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMAB**1** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1, CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFILIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMAB**1**

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 entezitele. 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 biologic cu blocanți de TNF α (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum

original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab):

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 dispăre 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 ≥ 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, oboselii 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 ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor 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-TNFα 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 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 SA 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 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

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

Blocanții TNF α utilizați în SA:

1. adalimumabum: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;
2. certolizumab pegol: 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.

Blocanți de IL17 utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

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 biologic.

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 septică, 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; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune 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 acesteia 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.”

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

”DCI: SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal avansat și/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

II. Criterii de includere pentru indicația – carcinom renal:

- a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată / metastatică):
 - i. care nu au primit tratament sistemic anterior
 - ii. după tratament anterior cu citokine (interferon și / sau interleukina-2)
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

Criterii de includere pentru indicația – GIST:

- a. Diagnostic histopatologic de tumora stromala gastro-intestinala (GIST), confirmat imunohistochimic
- b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
- d. vârstă > 18 ani

- e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

I. 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; în cazul unor toxicități accentuate în ultimele 1-2 săptămâni de administrare, se poate opta și pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)
- ✓ Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- ✓ Doza minimă = 25 mg
- ✓ Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală
- ✓ Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- ✓ Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- ✓ Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)
- ✓ Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului

4.Criterii de excludere din tratament:

- a. Co-morbidități:
 - i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
 - ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum
 - 1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
 - 2. bypass cu greafă pe artere coronariene/periferice
 - 3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
 - 4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
 - 5. embolism pulmonar
 - iii. Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- b. Metastaze cerebrale necontrolate
- c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- d. 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
- e. Diateze hemoragice, coagulopatii
- f. Plăgi dehiscente
- g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindicate

- h. Tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- i. Sarcină/ alaptare
- j. Hipersensibilitate cunoscuta la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

5. 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.

- Manifestări clinice de ICC
- Microangiopatie trombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore

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

- 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

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

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar
- 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 ventriculului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

VII. Prescriptori

medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați”

- 13.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1, TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1, TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă 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 pacienți 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 PR 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: proteina C reactivă > 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 poliartritei reumatoide, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide 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:

- remisie sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie 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 a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară¹	<i>Puncte</i>
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, interfalangană 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 (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului 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 - utilizată 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 și sintetică țintită (tsDMARDs); 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;

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

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, 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 proteina C reactivă 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

<i>nivel DAS atins</i>	<i>scăderea DAS28</i>		
	<i>> 1,2</i>	<i>0,6-1,2</i>	<i>< 0,6</i>
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 terapilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a 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);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

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 agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă 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 RRBR) 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 poliartrită reumatoidă 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 convenționale, 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 poliartrită reumatoidă 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 convenționale, 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs).

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 convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs)

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) ≥ 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 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) 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 sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs) 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.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) 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;
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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 tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). 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 sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, baricitinib.

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);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) (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 sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF α biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, 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; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;

- abatacept;
- rituximab;
- tocilizumab;
- o terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib).

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 : adalimumab, certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă 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. Certolizumab: 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 regulă 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. Etanercept (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. Golimumab: 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. Infliximab (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 - abatacept: 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 - tocilizumab: 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 concentrate 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 formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat.

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 remisiunile sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab

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).

E. Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs) – baricitinib: se utilizează în doză de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este recomandată la pacienții cu vârste > 75 ani, la cei cu infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3) cum ar fi probenecidul.

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă 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) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

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

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

- certolizumab: 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.

- etanercept (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.

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

- infliximab (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.

- rituximab: 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).

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

- baricitinib: 4 mg/zi – se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

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 și sintetic țintit (tsDMARDs) 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 și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, baricitinib, 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; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va

ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

- 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 și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor 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 acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), 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;

2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 mL/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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 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 sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs) 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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 sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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.”

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 109 cod (L044L): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL VULGAR CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE SEVER PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI

Psoriazis vulgar – generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91-8,5%.

Psoriazis vulgar – clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI – Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

-PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;

-PSO cu afectare medie: afectare 2-10% din S corp;

-PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari.

Psoriazis – cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
<i>subtotal parțial</i>				
<i>factorul A</i>				
<i>factor corecție</i>	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
<i>Subtotal</i>				
PASI				

leziuni fără marcate

E eritem 0 1 2 3 4

I indurație 0 1 2 3 4

D descuamare 0 1 2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

-diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

-calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;

-pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

-pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverința de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu agenți biologici la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde – populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Humira recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament fata de momentul initial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține tinta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține tinta terapeutică la doza cu frecvența crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvența crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

Etanercept – este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

Infliximab – este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride

murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

Ixekizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 de săptămâni de tratament.

Secukinumab este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Ustekinumab – este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADNului.

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare

întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Criteria de includere in tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criteria de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

-pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

și

-DLQI > 10

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător

reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor

clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului

și

îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea

tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

-metotrexat 15 mg - 30 mg / săptămână

-acitretin 25-50mg zilnic

-ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie

sau

-a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice

sistemice

sau

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

-are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

-pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari – cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

și

-pacientul are vârstă între 4-18 ani

și

-scor cDLQI > 10

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător

reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor

clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice si cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament ((de exemplu):

-metotrexat 0,2-0,7 mg/kg corp/săptămână

-acitretin 0,5-1 /kg corp zilnic

-ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

-a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice

sistemice

sau

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

-are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criteria de alegere a terapiei biologice

Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă,

infecții oportuniste;

2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția ixekizumab, secukinumab, ustekinumab și etanercept - la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinica se definește prin obținerea unui răspuns la tratament fata de momentul initial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutica se definește prin:

-scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate)

și

-scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii tinte terapeutice nu s-a obținut tinta terapeutica. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în tinta terapeutica), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice
3. prima evaluare a pentru atingerea tinte terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii tinte terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tinte terapeutice (vezi 3.).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI(sau scoruri de zona) și DLQI
-------------------	-----------------------------------

Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic <i>sau</i> -IGRA
Teste serologice	-HLG, VSH
	-creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	-hepatita B (AgHBs,
	-hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	-după caz

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zona) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	-HLG, VSH
	-creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	-după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea tinte terapeutice- la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea mentinerii tinte terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tinte terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate, fata de valoarea initiala -DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic <i>sau</i>	La 12 luni pentru pacientii care nu

	-IGRA	au avut chimioprofilaxie in acest interval. Pentru ceilalti pacienti doar evaluarea anuala a medicului pneumoftiziolog
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de

diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmitatea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) la 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog . - Pacientul care a urmat un tratament complet și corect al unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin tinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs (de exemplu: inițiere, respectarea perioadei de eliminare din organism a preparatului anterior).

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

Daca “**nu** în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/ Puțin /Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?**

Foarte mult / Mult/ Puțin/ Deloc

Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc

Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult /Mult /Puțin /Deloc

Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru „deloc”, „nerelevant” sau lipsa răspunsului

- 1 pentru „puțin”

- 2 pentru „mult”

- 3 pentru „foarte mult” și pentru răspunsul „Da” la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o casuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin /Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost **de jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/ Destul de mult /Doar puțin /Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin /Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?**

Foarte mult / Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

6. În ultima săptămână , cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală?** Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală?**

Oprirea școlii / Foarte mult / Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

- Ultima săptămână a fost **vacanță?** Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței ?**

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?**

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puțin / Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru „deloc”, „nerelevant” sau lipsa răspunsului
- 1 pentru „puțin”
- 2 pentru „mult”
- 3 pentru „foarte mult” și pentru răspunsul „Da” la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa 2. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE

Pacient:

Nume.....

Prenume.....

Data nașterii (zi/lună/an): __/__/____

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă

corespondență/telefon:

.....

.....

.....

.....

.....

 Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU

Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență :

.....

Medic curant dermatolog:

Nume.....Prenume.....

.....

Unitatea
 sanitară.....

.....

Adresa de
 corespondență.....

.....

Telefon:Fax.....E-
 mail.....

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la
fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA / NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual

Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine – descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme – descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis : anul ____ luna __

Data debutului : anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR – se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*, ineficiență, etc.)

* termenul de „reacții adverse” se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză – DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __ / __ / _____

Greutate (kg) : _____

Talie (cm) : _____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			

Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE**

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE- LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic ineficient /care a produs o reacție adversă (denumire comercială)
 (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....
.....
.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc in Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii tinte terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitiva a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult**DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la

îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(*pentru paciente*) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUMEPRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura si parafa medic :

Data: __ / __ / ____

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA / NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine – descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme – descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis : anul ____ luna __

Data debutului : anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR – se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament,, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de incepere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ / CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg) : ____

Talie (cm) : ____

	La inițierea terapieii	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			

Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE**

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA
EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

**Agent biologic ineficient /care a produs o reacție adversă (denumire comercială)
(DCI)**

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			

2	Vizita de evaluare a eficienței clinice la 3 luni				
---	---	--	--	--	--

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

.....

.....

X. Complanța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul.....,

CNP copil:

Subsemnații.....,

CNP :

CNP :

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str....., nr., bl., sc., et., ap., sector....., localitatea....., județul....., telefon.....,

în calitate de reprezentant legal al copilului

diagnosticat cu

sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)

(facultativ).....

Semnatura si parafa medicului

”

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

”DCI: PEMETREXEDUM

A. I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

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

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom pleural malign documentat citologic / histopatologic, nerezecabil, metastatic sau recidivat,
- fără chimioterapie anterioară administrată pentru aceasta indicație, cu excepția pacienților pentru care diagnosticul de certitudine a fost obținut după inițierea unui alt regim de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin / carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii / pierderea beneficiului clinic, chiar și numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platina (nefrotoxicitate, reacții alergice la administrare, etc) care va impune întreruperea sărurilor de platină.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). 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. Trebuie, de asemenea, să 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 doze 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: hemoleucogramă completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii / pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VIII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

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

PEMETREXED în asociere cu săruri de platină 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 metastazat, 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.

Nota: *pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale EGFR, stadiul metastatic, local avansat sau recidivat, care au fost tratați anterior cu 1 sau 2 linii de terapie țintită molecular antiEGFR, sunt eligibili pentru a fi tratați cu regimul de chimioterapie pemetrexed + sare de platină.*

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat local, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind carcinom non-scuamos, cu una dintre următoarele indicații:
 - o Linia 1 de tratament, la pacienții fără chimioterapie anterioară (pemetrexed în asociere cu săruri de platina)
 - o Linia a 2-a de tratament (pemetrexed în monoterapie) la pacienții care au progresat după un alt regim de chimioterapie pe baza de săruri de platină.
 - o Tratament de întreținere (pemetrexed în monoterapie) la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție de linia 1 (pemetrexed în asociere cu săruri de platina)
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

a) tratament de primă linie: schema terapeutică recomandată este PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile) + cisplatin / carboplatin.

b) monoterapie: PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile)

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). 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. Trebuie, de asemenea, să 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 doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de fiecare administrare a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucograma completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei.

Pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor, se va întrerupe administrarea pemetrexed (după o evaluare a fiecărui caz în parte de către medicul curant)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii / pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.”

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 115 cod (L050C): DCI: INTERFERONUM ALFA 2A se completează cu următorul text:

H. Definiția afecțiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

II. Stadializarea afecțiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm³.

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

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10-12 săptămâni, conform schemei următoare:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I.

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întreruperi. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

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

Un bun control al infecției virale (incarcatura virala HIV scazuta, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evolutia cat mai lenta a sarcomului Kaposi.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii și transpirație. Scaderea numărului de celule albe.

- Co-morbidități

Pacienții co-infecțati, cu ciroza avansata, carora li se administreaza HAART(terapie antiretrovirala inalta), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatica și deces. Pacienții cu istoric de insuficiența cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiografe înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace(în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiții) -NA**VIII. Prescriptori – Medici din specialitatea hematologie, oncologie**

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (H006E): DCI: PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI SOMATROPINUM LA COPII ȘI ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE

Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuala fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus menționate.
- Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*:

a. Criteriul auxologic

- Talie $\leq -2,5$ DS față de media pentru vârstă sau sex

sau

- Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/ 2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

- Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia țintă genetic

b. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică

c. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

d. Primingul este **obligatoriu** la fete ≥ 13 ani și la băieți ≥ 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/ hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică ≥ 10 ani și băieți ≥ 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/ hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

*EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:

- Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.a.
 - la aceasta categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.

- Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

- Nou-născuții**, sugarii și copiii mici (1-3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) – pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

** La nou născut cu vârsta <7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent **toate** următoarele condiții:

- au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;
- au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC \geq -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Această indicație se codifică 251.

I.1.2. Terapia currhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).**

Următoarele CRITERII TREBUIE INDEPLINITE CUMULATIV:

- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS fata de media populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;
- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11-12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;
- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicație se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)** cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

- talie \leq -2 DS;
- criteriile de viteză descrise la 1.1.a;
- status nutrițional optim;
- anomaliile metabolice minimizate;
- terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;
- Corectarea anemiei;
- Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);
- Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);

e. Administrare de derivați de vitamina D.

Această indicație se codifică 251.

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

- Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (**anexa 2**);
- Au la 4 ani o statură $\leq -2,5$ DS;
- Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;
- Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o forma de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison – **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații de terapie:

- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
- Copiii cu SRS cu vârstă mai mica de 4 ani pot fi avuți în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicație se codifică 261.

Considerații tehnice

- Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România – **anexa 4** (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)
- Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st – **anexa 2** (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)
- Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959
- Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)
- Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus
- Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în **anexa 1**
- Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.
- DS talie medie parentală = $[(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată}) / 2] \times 0,72$
- Primingul se va realiza:
 - la fete cu Oestrogel ½ regleta/zi (adica 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
 - la băieți cu testim/androgel ½ doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg – testare după 7 zile
 - Atât la fete cât și la băieți β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

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

- a. criterii antropometrice*
- b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;
- c. dozare IGF I*;
- d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.
- e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*
- f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.
- g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).
- h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatura – talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 – 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minima eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.**

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg Mures, Iasi, Timisoara, Constanta, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- a. auxologici
- b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
- c. clinic (efecte adverse)
- d. aderența la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6-24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți **sau**
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an **sau**
- Atingerea taliei dorite **sau**
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. **Tratamentul substitutiv** cu Somatropinum la pacientul cu deficit de GH aflat în perioada de tranziție (copilărie-adult): după oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase cf pct IV.3) cu vârsta până la 25 ani pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii oportunității inițierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă. Reevaluarea în acest scop se va face la interval de minim 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropinum.

Testul de stimulare GH nu este necesar la pacienții $IGF1 \leq -2DS$ (sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex) dacă asociază și :

- Deficit hipofizar multiplu (minim 2 deficite adenohipofizare) **sau**
- Cauza genetică dovedită **sau**
- Cauza structural documentată cu excepția neurohipofizei ectopice.

Retestarea în dinamică se va face prin ITT (4 probe, cu documentarea hipoglicemiei) sau prin testul la Arginină-GH-RH; valorile de cut-off ale GH de la care se confirmă persistența deficitului sunt:

- în ITT: 5 ng/ml
- în testul la Arginină-GH-RH: 19 ng/ml dacă IMC este sub 25 kg/m², 8 ng/ml dacă IMC = 25-30 kg/m², 4 ng/ml la IMC > 30 kg/m²

Testarea și tratamentul nu sunt indicate la adolescenții cu deficit izolat/idiopatic de GH la care valoarea IGF1 este peste 0 DS pentru vârstă și sex.

Doza terapeutică substitutivă recomandată inițial este de 0,4 -1,0 mg/zi cu ajustarea dozei în funcție de valorile IGF1 astfel încât acestea să rămână în limite normale. În perioada de tranziție se poate folosi la început și jumătate din ultima doză folosită pentru promovarea creșterii (doza de dinaintea întreruperii tratamentului) dacă substituția este inițiată după câteva luni de întrerupere.

Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 – boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianța între evaluări.”

ANEXA 1. Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidrocloridă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături
Arginină GHRH*	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1mcg / kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, paretezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg – intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m ² , maximum 0,25 mg – per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienți cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10-25mmHG și diastolică cu 5-15mmHg În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05-0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40mg/dl (2,2mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v

* este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

ANEXA 2. Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) – BĂIEȚI

Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33+0	1.13	1.95
33+1	1.17	1.99
33+2	1.21	2.03
33+3	1.25	2.07
33+4	1.29	2.11
33+5	1.33	2.15
33+6	1.37	2.18
35+0	1.40	2.22
34+1	1.44	2.26
34+2	1.48	2.29
34+3	1.51	2.33
34+4	1.55	2.36
34+5	1.58	2.40
34+6	1.62	2.43
35+0	1.65	2.47
35+1	1.69	2.50
35+2	1.72	2.53
35+3	1.75	2.57
35+4	1.78	2.60
35+5	1.82	2.63
35+6	1.85	2.66
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36+0	1.88	2.69
36+1	1.91	2.72
36+2	1.94	2.75
36+3	1.97	2.78
36+4	2.00	2.81
36+5	2.03	2.84
36+6	2.06	2.87
37+0	2.08	2.89
37+1	2.11	2.92
37+2	2.14	2.95
37+3	2.17	2.97
37+4	2.19	3.00
37+5	2.22	3.03
37+6	2.24	3.05
38+0	2.27	3.08
38+1	2.29	3.10
38+2	2.32	3.12
38+3	2.34	3.15
38+4	2.37	3.17

38+5	2.39	3.19
38+6	2.41	3.22
39+0	2.43	3.24
39+1	2.46	3.26
39+2	2.48	3.28
39+3	2.50	3.30
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39+4	2.52	3.32
39+5	2.54	3.34
39+6	2.56	3.36
40+0	2.58	3.38
40+1	2.60	3.40
40+2	2.62	3.42
40+3	2.64	3.44
40+4	2.66	3.46
40+5	2.68	3.48
40+6	2.70	3.49
41+0	2.71	3.51
41+1	2.73	3.53
41+2	2.75	3.55
41+3	2.76	3.56
41+4	2.78	3.58
41+5	2.80	3.59
41+6	2.81	3.61
42+0	2.83	3.62
42+1	2.84	3.64
42+2	2.86	3.65
42+3	2.87	3.67
42+4	2.88	3.68
42+5	2.90	3.69
42+6	2.91	3.71

LUNGIME NASTERE (cm) - BAIETI		
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
33+0	39.4	43.8
33+1	39.6	44.0
33+2	39.8	44.2
33+3	40.0	44.3
33+4	40.2	44.5
33+5	40.4	44.7
33+6	40.6	44.8
35+0	40.8	45.0
34+1	41.0	45.1
34+2	41.1	45.3
34+3	41.3	45.4
34+4	41.5	45.6
34+5	41.7	45.7
34+6	41.8	45.9
35+0	42.0	46.0
35+1	42.2	46.2
35+2	42.3	46.3
35+3	42.5	46.4
35+4	42.6	46.6
35+5	42.8	46.7
35+6	43.0	46.8
36+0	43.1	47.0
36+1	43.2	47.1
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
36+2	43.4	47.2
36+3	43.5	47.4
36+4	43.7	47.5
36+5	43.8	47.6
36+6	44.0	47.7
37+0	44.1	47.8
37+1	44.2	47.9
37+2	44.4	48.1
37+3	44.5	48.2
37+4	44.6	48.3
37+5	44.7	48.4
37+6	44.9	48.5
38+0	45.0	48.6
38+1	45.1	48.7

38+2	45.2	48.8
38+3	45.3	48.9
38+4	45.5	49.0
38+5	45.6	49.1
38+6	45.7	49.2
39+0	45.8	49.3
39+1	45.9	49.4
39+2	46.0	49.5
39+3	46.1	49.6
39+4	46.2	49.7
39+5	46.3	49.8
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
39+6	46.4	49.8
40+0	46.5	49.9
40+1	46.6	50.0
40+2	46.7	50.1
40+3	46.8	50.2
40+4	46.9	50.3
40+5	47.0	50.3
40+6	47.1	50.4
41+0	47.2	50.5
41+1	47.3	50.6
41+2	47.4	50.7
41+3	47.5	50.7
41+4	47.5	50.8
41+5	47.6	50.9
41+6	47.7	51.0
42+0	47.8	51.0
42+1	47.9	51.1
42+2	48.0	51.2
42+3	48.0	51.2
42+4	48.1	51.3
42+5	48.2	51.4
42+6	48.3	51.4

GREUTATE LA NASTERE (kg) - FETE

Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
33+0	1.15	1.85
33+1	1.19	1.89
33+2	1.23	1.93
33+3	1.27	1.97
33+4	1.31	2.01
33+5	1.35	2.05

33+6	1.38	2.09
35+0	1.42	2.13
34+1	1.46	2.16
34+2	1.49	2.20
34+3	1.53	2.24
34+4	1.56	2.27
34+5	1.59	2.31
34+6	1.63	2.34
35+0	1.66	2.38
35+1	1.69	2.41
35+2	1.72	2.44
35+3	1.75	2.48
35+4	1.78	2.51
35+5	1.81	2.54
35+6	1.84	2.57
36+0	1.87	2.60
36+1	1.90	2.63
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
36+2	1.93	2.66
36+3	1.96	2.69
36+4	1.99	2.72
36+5	2.01	2.74
36+6	2.04	2.77
37+0	2.06	2.80
37+1	2.09	2.83
37+2	2.11	2.85
37+3	2.14	2.88
37+4	2.16	2.90
37+5	2.19	2.93
37+6	2.21	2.95
38+0	2.23	2.97
38+1	2.25	3.00
38+2	2.27	3.02
38+3	2.30	3.04
38+4	2.32	3.06
38+5	2.34	3.09
38+6	2.36	3.11
39+0	2.38	3.11
39+1	2.40	3.15
39+2	2.41	3.17
39+3	2.43	3.19
39+4	2.45	3.21
39+5	2.47	3.22
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
39+6	2.48	3.24

40+0	2.50	3.26
40+1	2.52	3.28
40+2	2.53	3.29
40+3	2.55	3.31
40+4	2.56	3.33
40+5	2.58	3.34
40+6	2.59	3.36
41+0	2.61	3.37
41+1	2.62	3.39
41+2	2.63	3.40
41+3	2.64	3.41
41+4	2.66	3.43
41+5	2.67	3.44
41+6	2.68	3.45
42+0	2.69	3.46
42+1	2.70	3.48
42+2	2.71	3.49
42+3	2.72	3.50
42+4	2.73	3.51
42+5	2.74	3.52
42+6	2.75	3.53

LUNGIME NASTERE (cm) - FETE

Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
33+0	39.5	43.4
33+1	39.7	43.6
33+2	39.9	43.7
33+3	40.1	43.9
33+4	40.3	44.1
33+5	40.5	44.2
33+6	40.6	44.4
35+0	40.8	44.6
34+1	41.0	44.7
34+2	41.1	44.9
34+3	41.3	45.0
34+4	41.4	45.2
34+5	41.6	45.3
34+6	41.8	45.4
35+0	41.9	45.6
35+1	42.1	45.7
35+2	42.2	45.8
35+3	42.3	46.0
35+4	42.5	46.1
35+5	42.6	46.2

35+6	42.8	46.4
36+0	42.9	46.5
36+1	43.0	46.6
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
36+2	43.2	46.7
36+3	43.3	46.8
36+4	43.4	47.0
36+5	43.5	47.1
36+6	43.7	47.2
37+0	43.8	47.3
37+1	43.9	47.4
37+2	44.0	47.5
37+3	44.1	47.6
37+4	44.2	47.7
37+5	44.4	47.8
37+6	44.5	47.9
38+0	44.6	48.0
38+1	44.7	48.1
38+2	44.8	48.2
38+3	44.9	48.3
38+4	45.0	48.4
38+5	45.1	48.5
38+6	45.2	48.6
39+0	45.3	48.7
39+1	45.4	48.7
39+2	45.5	48.8
39+3	45.6	48.9
39+4	45.6	49.0
39+5	45.7	49.1
Varsta gestationala (saptamani + zile)	-2	0
39+6	45.8	49.2
40+0	45.9	49.2
40+1	46.0	49.3
40+2	46.1	49.4
40+3	46.2	49.5
40+4	46.2	49.5
40+5	46.3	49.6
40+6	46.4	49.7
41+0	46.5	49.8
41+1	46.6	49.8
41+2	46.6	49.9
41+3	46.7	50.0
41+4	46.8	50.0
41+5	46.8	50.1
41+6	46.9	50.2

42+0	47.0	50.2
42+1	47.1	50.3
42+2	47.1	50.3
42+3	47.2	50.4
42+4	47.3	50.5
42+5	47.3	50.5
42+6	47.4	50.6

ANEXA 3 . Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă și macrocefalia relativă).

Criteriu Clinic	Definiție
Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime)	≤ -2 DS pentru vârsta gestațională
Falimentul creșterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni ≤ -2 DS sau talie ≤ -2 DS în urma taliei țintă genetic
Macrocefalie relativă la naștere	Circumferința craniană la naștere ≥ 1.5 DS deasupra greutateii la naștere și/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada miciei copilării (1–3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferența de lungime a membrilor $\geq 0,5$ cm sau asimetria brațelor Diferența de lungime a membrilor $< 0,5$ cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața)
Tulburări de hrănire și/sau IMC scăzut	IMC ≤ -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

ANEXA 4

Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Varsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 luna	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 luna	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 luna	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6a ni		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6a ni	1 luna	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6a ni	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6a ni	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6a ni	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 luna	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6a ni	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 luna	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6a ni	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6a ni	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6a ni	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 luna	103.86	4.50	6a ni	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6a ni	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6a ni	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51

1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 luna	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 luni	84.96	3.41	4 ani	6 luni	106.76	4.62	7 ani	2 luni	123.91	5.39	9 ani	10 luni	138.46
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 luna	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 luna	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 luna	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 luna	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 luna	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 luna	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			

11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lun a	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lun a	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lun a	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lun a	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Baieti	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Baieti	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Baieti	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)	Baieti	Varsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 luna	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 luna	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 luna	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 luna	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 luna	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 luna	135.45	5.92
1 an	2 luni	78.58	2.96	3 ani	10 luni	103.13	4.43	6 ani	6 luni	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.88	5.94
1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 luna	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09
1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 luna	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 luna	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 luna	140.64	6.22
2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 luna	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40

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

” 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 lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

- a) Liposarcoame și leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eșecul tratamentului cu antracicline și ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină
- b) Vârstă > 18 ani
- c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

- a) Alte tipuri de sarcoame de țesuturi moi (cu excepția celor precizate mai sus)
- b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline
- c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- d) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- e) Alăptare
- f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

- a) Sarcoame de țesuturi moi: 1,5mg/m² suprafață corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/ m² suprafață corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m²), 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).

V. Monitorizare

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.

- se va monitoriza imagistic evoluția bolii (la 3-6 luni).

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

- b) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- c) Trombocitopenie sub 25.000/mm³
- d) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN
- e) Creșterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
- f) 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 (monitorizare FEVS)
- Alte reacții

Criterii de intrerupere definitivă a tratamentului:

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacții adevărate inacceptabile și necontroabile
4. Decizia medicului.

5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști de oncologie medicală.”

16.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 193 cod (J05AX66): **DCI: OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM** se aborgă

17.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 bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Funcție hematologică, renală, hepatică și cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță
- d) Diagnostic histopatologic de sarcom de țesuturi moi, cu excepția subtipurilor precizate în criteile de excludere
- e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

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),

dermatofibrosarcoma protuberans, sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului

- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) ICC clasa III-IV NYHA
- d) Tulburări gastrointestinale severe
- e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
- f) Sarcină
- g) hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

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 simptomatice
- f) Apariția QTc prelungit
- g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL conform–tabelelor de modificare a dozelor

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

	plasmatică 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 (a se vedea rândul 1).

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

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg /zi p.o.

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

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

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

II.

B. Indicația - Carcinomul renal

- I. Criterii de inițiere a tratamentului** - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II.

III. Criterii de includere:

- a. diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare
- b. stadiu avansat al bolii dovedit imagistic
- c. pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepția celor care au primit tratament anterior cu citokine
- d. vârstă > 18 ani
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- f. valori normale ale TA.

IV. Criterii de excludere:

- a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)
- 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, alăptare
- k. hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenționări:

1. *Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:*

- *care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,*

- *cu risc de hemoragie semnificativ crescut,*
 - *cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,*
 - *cu interval QT prelungit preexistent,*
 - *care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,*
 - *cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.*
2. *Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.*
 3. *Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.*
 4. *Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.*

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

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

V. 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.

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară / 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 simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
- f. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g. prelungirea intervalului QTc: se recomandă 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: se recomandă oprirea terapiei;
- k. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m. apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n. creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
- o. creșterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratatamentului;
- p. In cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
 - i. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției*

hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale

- ii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN*: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatiche, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor >3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
- iii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN*: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

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

VIII. 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 periodic, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
- 3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
- 4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;

- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;
- 7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice 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.

IX. Prescriptori

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

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 199 cod (L01XE16): **DCI: CRIZOTINIBUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” DCI: CRIZOTINIBUM

I. Indicații

Tratamentul adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, 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- funcții : medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Posologie

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 periodic (3-6 luni) prin metode clinice , imagistice (CT, RMN) și biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnetic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- a. Insuficiență hepatică severă
- b. Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- c. Pneumonită
- d. Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- e. A doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați”

18.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 201 cod (L02BX03): **DCI: ABIRATERONUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” DCI: ABIRATERONUM

Indicația terapeutică

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
 - boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
 - deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
 - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Posologie

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică. 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;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; 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, ionograma serica, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- 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 transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați ”

19. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 202 cod (R03DX05): DCI: OMALIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI: OMALIZUMABUM

Indicații terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

Diagnostic:

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice și minim unul dintre:

1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și minimum 200 mL;
2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
3. hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL).

Criterii de includere:

1. vârsta peste 12 ani (adulți și adolescenți); pentru 6 - 11 ani – conform RCP; nu este indicat sub 6 ani;
2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
 - a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
 - b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
 - b) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);
 - c) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:

- a) lipsa de control al simptomelor (scor simptomatic ACT <20 sau scor simptomatic ACQ >15)
sau
- b) tratament cronic (minimum 3 luni) cu corticosteroid oral (echivalent prednison 7,5-10 mg/zi);
sau
- c) minimum 2 exacerbări severe în ultimul an, care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate medical (scrisoare medicală, bilet de externare etc.)

Criterii de excludere:

1. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;
2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;
3. boală alternativă (vezi 4.b.);
4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);
5. sarcină sau alăptare;
6. necomplianță.

Tratament:

1. Doze: Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).
2. Durata: Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 și 4);
- frecvența exacerbărilor severe;
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, inclusiv omalizumab);

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent.

Contraindicații

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare.

Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

Adulți și adolescenți (≥12 ani)			
Medicament	Doza zilnică (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	≥440
Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	≥2000

Anexa 2. Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentrație inițială IgE (UI/ml)	Greutate corporală (kg)									
	≥20- 25	>25- 30	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Anexa 3. Testul de control al astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puțin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână	2-3 nopți pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puțin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Anexa 4. Chestionarul de control al astmului (ACQ®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)	5	13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
	6	Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

”

20.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 209 cod (L01XC08): **DCI: PANITUMUMABUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” **DCI: PANITUMUMABUM**

Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere**a) definitivă**

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat și/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală”

20. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE10A): **DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” EVEROLIMUS (AFINITOR)**I. Indicații – Carcinom renal****II. Criterii de includere**

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine și/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

- Pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi (>5mg/zi prednison sau echivalent) sau alți agenți imunosupresivi,
- Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),

- 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.
 5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

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.

Atenționări: Au fost raportate:

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

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.

V. Monitorizare

- imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – funcția renală (uree, creatinina), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă 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.

VI Criterii de intrerupere a tratamentului

Intreruperea temporară : 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.

Întreprerea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de :

- 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.
- decizia medicului sau a pacientului

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

VII. Prescriptori

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

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE07): **DCI: LAPATINIBUM** 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:**
 - a). pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces **în asociere** cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.
Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare in situ ISH pentru HER2
 - b). în asociere cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic;
- IV. **Criterii de includere:**
 - pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,
 - femei în post-menopauză,
 - neoplasm de sân stadiul IV,
 - tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),
 - fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),
 - scor ECOG 0- 2.
- V. **Criterii de excludere:**
 - Determinări secundare în criza viscerală
 - insuficiență cardiacă simptomatică,
 - tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,
 - reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
 - Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări:

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-au 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 (purtătorii 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 sau capecitabina:

Doza recomandată de Lapatinib este cuprinsă în intervalul 1250 - 1500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit, conform RCP 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 prin examen biochimic
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

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.

22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 214 cod (L01XE17): DCI: AXITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” DCI: AXITINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Carcinomul renal

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. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinaza sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
- FEVS normală.

V. 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 hematemeză, 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)

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.

VI. 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 fie 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 pana 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 medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați. ”

23.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 216 cod (L01XX44): **DCI: AFLIBERCEPTUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” **DCI: Afliberceptum**

I. Indicații

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe baza de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapie adjuvante
- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

-

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacții de hipersensibilitate severe
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puțin o lună înainte/după o intervenție chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice – se poate reduce și doza de aflibercept la 2mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacții de hipersensibilitate ușoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obținerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2mg/kg
- proteinuria – întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurență, se reduce doza la 2mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

24.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; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- 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
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platină – criteria RECIST sau GCIG (CA125)
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

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 (simptomatice)
- 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. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- i. sarcină sau alăptare

IV. **Durata tratamentului:** până la progresie în absența beneficiului clinic 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 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)

VIII. **Prescriptori:**

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

25. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 226 cod (L01XE02): **DCI: GEFITINIBUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” **DCI GEFITINIBUM**

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3
- c) NSCLC local avansat / metastazat (stadiul IIIB sau IV);
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR – din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienți care:
 1. nu au fost tratați anterior
 2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 și au fost refractari sau au prezentat intoleranță la aceasta (această indicație nu este valabilă pentru pacienți fără mutație activatoare EGFR)
 3. au beneficiat de chimioterapie până la obținerea rezultatului pozitiv pentru mutație activatoare a EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
 - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
 - perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
 - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
 - keratită ulcerativă
 - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză- galactoză.
 - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra – suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
 - fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)
- b) sarcina/alăptarea;

- c) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- d) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
- e) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

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

V. TRATAMENT

Doze

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

Copii și adolescenți

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei >20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauție și la aceste valori.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Metabolizatori lenți de CYP2D6

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

Inductorii CYP3A4

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

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

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

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

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

Mod de administrare

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

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

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)
- diagnostic de keratita ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) – se recomandă consult oftalmologic de urgență
- Hemoragii, de exemplu epistaxis și / sau hematuria
- Pancreatita, perforație gastro-intestinală
- Epidermoză buloasă incluzând necroză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform
- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.

- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorita riscului pentru apariția hemoragiilor.

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

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

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 227 cod (L02BB04): DCI: ENZALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” **DCI: ENZALUTAMIDUM**

I. Indicații

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - c. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - d. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere , cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors -RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (\leq 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- după chimioterapie (indicația nr.2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală

- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamida înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamida.

IV. Posologie

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

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent

medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesita atentie si monitorizare cardiologica.

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

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

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

Insuficiență renală

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

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesita atenție si monitorizare neurologica.

Modificare doza datorită efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

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

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

Periodic:

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida

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

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

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

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

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

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

c) decizia medicului;

d) decizia 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.

27. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 228 cod (J05AX65-G7): COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)

1. Criterii de includere

- a. Pacienți cu ciroză hepatică stadiul Child- Pugh B și C (scorul >6 puncte) sau care prezintă unul sau mai multe dintre elementele tipice de decompensare: ascită, icter, encefalopatie hepatică, HDS, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană spontană etc.
- b. Pacienți care actualmente nu prezintă semne de decompensare, scorul Child- Pugh este sub 6 puncte dar care au prezentat anterior elementele tipice ale decompensării: ascită, icter, encefalopatie hepatică, HDS, sindrom hepatorenal, peritonită bacteriană spontană etc, sau scorul Child-Pugh a fost mai mare de 6 puncte
- c. Pacienți cu ciroză hepatică severă, care se află pe lista de transplant dar care au scorul MELD <18-20 - vor face tratamentul antiviral înainte de transplant
- d. Pacienți cu ciroză hepatică severă care se află pe lista de transplant hepatic, au scorul MELD >18-20, dar la care durata previzibilă de acces la transplant este mai mare de 6 luni vor face tratamentul antiviral înainte de transplant sub monitorizare strictă, cu intreruperea acestuia în caz de agravarea decompensării
- e. Pacienți cu Cancerul Hepatic greșit pe ciroză care are indicație și este pe lista de transplant hepatic; de asemenea pacienții cu ciroza hepatică decompensată și HCC, care nu sunt pe lista de așteptare pt TH, nu au boala malignă extrahepatică și au efectuat tratamente loco-regionale (TACE/RFA) sau rezecție hepatică cu răspuns favorabil, fără recidivă și au 6 luni de urmărire post-tratament

2. Evaluare preterapeutică

- a. ARN-VHC (peste limita de detecție de 15UI/ml)-indiferent de valoare
- b. În prezența semnelor clinice, biologice, imagistice, endoscopice (varice esofagiene) de ciroză - nu este necesară evaluarea fibrozei mai ales dacă sunt prezente și elementele decompensării (ascită, icter, EH, HDS, sindrom Hepato-renal etc). Evaluările actuale sau anterioare (F4) indiferent de metoda folosită vor fi luate în considerare.
- c. Transaminazele serice (ALT, AST)- indiferent de valoare
- d. Hemograma
- e. Albumina
- f. Bilirubina totală și conjugată
- g. TP (INR)
- h. Creatinina serică –rata de filtrare glomerulară
- i. Ecografie (ciroza, ascita, noduli)
- j. Examen lichid de ascită la pacienții cu ascita prezentă și care poate fi puncționată (albumină, glucoză, examen citologic, număr elemente și tip (examen cantitativ și calitativ).
- k. AFP
- l. CT/IRM cu substanță de contrast în ultimele 3 luni anterior inițierii terapiei antivirale (obligatoriu a se efectua tuturor pacienților cu ciroza hepatică VHC decompensată clasa Child B/C)
- n). Evaluarea existenței unor infecții concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc); HIV
- o). În caz de suspiciune clinică și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică, deși nu se contraindica terapia antivirală: consumul excesiv de alcool, sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună etc.

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

r) Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul. Interacțiunile medicamentoase sunt multiple și vor fi evaluate prin consultarea Rezumatul caracteristicilor produsului -Harvoni sau <http://www.hepdruginteractions.org>

3. Criterii de excludere/ Contraindicații

- a) Insuficiența renală severă (pacienți în dializă cronică sau cu rata de filtrare glomerulară <math>< 30\text{ ml/min la }1,73\text{ m}^2</math>, creatinina mai mare de 2mg/dL)
- b) Cancerul hepatic grevat pe ciroză cu excepția HCC tratat prin rezecție sau ablație/TACE la mai puțin de 6 luni de la procedura, sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post-procedură
- c) Cancerele în evoluție
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului Harvoni

4. Tratament-Posologie-Durata tratamentului

- a. **Harvoni** (90 mg ledipasvir; 400 mg sofosbuvir) 1 cpr pe zi + **Ribavirina** 600mg/zi administrată cu alimente. Dacă este bine tolerată, doza de Ribavirina se crește la 2x 500mg la pacienții sub 75 Kg respectiv 2x600 mg la cei peste 75 Kg.

Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

La pacienții la care Hgb scade sub tratament la valori $\leq 10\text{ g/dl}$ se reduce doza de Ribavirină în trepte cu 200mg la 2 săptămâni. Dacă totuși Hemoglobina continuă să scadă și se menține sub 8,5 g/dl în ciuda reducerii dozelor se întrerupe administrarea de Ribavirină.

Si în acest caz **durata tratamentului ramane de 12 săptămâni.**

- b. **Harvoni** (90 mg ledipasvir, 400 mg sofosbuvir) *fără Ribavirină* la pacienții cu intoleranță la Ribavirină sau la cei cu Hgb $\leq 10\text{g/dL}$ la inițierea tratamentului.

Durata tratamentului este de 24 săptămâni.

5. Monitorizarea pacienților.

- a. Pacienții vor fi urmăriți lunar în cursul tratamentului clinic și biochimic.
- b. La sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului – evaluare ecografică, calcularea scorurilor Child-Pugh și MELD
- c. CT sau RMN se va efectua la suspiciunea de HCC clinică și paraclinică.
- d. Viremia se determină la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- e. Pacienții coinfecțati cu HIV vor fi urmăriți și de medicul de boli infecțioase în evidența căruia se afla.
- f. Creșterea transaminazelor la valori de mai mult de 10 X în cursul tratamentului, ca și alterarea parametrilor de decompensare impun oprirea terapiei.

- g. Pe durata tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă se poate produce exacerbarea infecției cu virus B. La pacienții cu semne de exacerbare a infecției (creșterea transaminazelor și /sau Viremiei (ADN-VHB) se va face tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B).
- h. Pacienții vor fi urmăriți după terminarea tratamentului conform protocoalelor de practică medicală pentru cirozele hepatice.

6.Criterii de evaluare a răspunsului terapeutic:

a) Răspuns viral sustinut (RVS-12):

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

b) Eșec terapeutic:

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

7.Medici prescriptori

Medicii gastroenterologi în relații contractuale cu CAS din centrele: București, Bacău, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea, Pitești, Sibiu, Târgu Mureș, Timișoara.”

28.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 229 cod (J05AX65-G4): COMBINAȚII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM) se abrogă

29.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 232 cod (L01XE23-25): COMBINAȚII: DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” DCI COMBINAȚII DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.

II. Criterii de includere

- I. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- II. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

III. Prezenta mutației BRAF V600

IV. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alaptarea
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF
- interval QTc > 480s
- FEVS < 40%

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează numai doza de trametinib dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

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

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale – condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Administrarea concomitentă a dabrafenib cu **warfarină** determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR
- Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib
- Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)
- Medicamentele care constituie inhibitori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 pot să crească concentrațiile de dabrafenib. Este necesară precauție atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir)
- Agenții care măresc pH-ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib și astfel trebuie să fie evitați pe cât posibil

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Grad 4 - Opiți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat in monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Doza inițială - 2 mg o dată pe zi

Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologică (datorita riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice)
- Evaluare biologica a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- f. Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) si / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

- g. Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer; in același scop, examen ginecologic si urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- h. Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului si / sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu / fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O alta neoplazie malignă / recurentă non-cutanată –pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate sa apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot sa apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; in timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot sa apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorita acestor riscuri este necesara o evaluare atenta, periodica, prin examen ORL, examen CT al toracelui si abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea si la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutatie BRAF, impune intreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină >1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context.

Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului

2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.

3. Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.

4. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

28. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 240 cod (L01XC14): **DCI: TRASTUZUMABUM EMTANSINUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” **DCI: TRASTUZUMAB EMTANSINE**

I. Indicații:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

***Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din Romania.**

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) FEVS \geq 50%.

d) pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioara, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emptasine în liniile anterioare.
- neoplasm mamar local avansat inoperabil
- boala în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

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

- pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, 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)
- sarcina/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonie sub tratamentul cu TDM1
- Pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

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

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3.6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg

A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Înteruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute(AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN)	Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)	Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 ($>2,5$ până la <5 x LSN; apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 ($\leq 1,5$ până la ≤ 3 X LSN)	Gradul 3 ($\leq >3$ până la ≤ 10 X LSN)	Gradul 4 (< 10 X LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($>LSN$ până la $1,5x$ LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($>LSN$ până la $1,5x$ LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la $< 50000/mm^3$)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: $< 25000/mm^3$)

Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$); și apoi se va reduce doza
--	---

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS $< 40\%$	FEVS $> 45\%$	FEVS 40% până la $\leq 45\%$ și scăderea este $< 10\%$ puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la $\leq 45\%$ și scăderea este $\geq 10\%$ puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS $< 40\%$, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la \leq gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab

emtasine.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul 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.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală..”

29.La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 237 cod (M01AE52): DCI: COMBINAȚII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM) punctul 1 „Indicații” se modifică și va avea următorul cuprins:

„1. Indicații:

Combi-nația naproxen+esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.”

30.După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 262, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 263 cod (L04AA26) DCI: BELIMUMABUM cu următorul cuprins:

” DCI: BELIMUMABUM**Indicații terapeutice**

Tratament asociat la terapiile existente la pacienții adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.

Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;
2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare SLICC;
3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI \geq 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii:
 - hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicația de belimumab);
 - azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
 - micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
 - ciclosporina A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
 - metotrexat 15-20 mg/săptămână;
 - leflunomida 10-20 mg/ zi;
 - ciclofosamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).
4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 10 mg/zi echivalent prednison).
5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):
 - anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
 - anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
 - anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).
7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul cu belimumab

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 2 g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).
2. LES cu afectare neurologică severă curentă.
3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
5. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
6. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
7. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.
9. sarcina și alăptarea.
10. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
11. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
12. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
13. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
14. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosamidă.
15. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
16. pierderea calității de asigurat.

Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte față de inițiere.
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puțin 50% față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.
3. reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA) cu cel puțin o unitate față de inițiere.
4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul cu belimumab.

Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

Administrarea tratamentului cu belimumab

Tratamentul cu belimumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie sau medicină internă, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

Prescrierea tratamentului cu belimumab

Medicul de specialitate (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, 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 clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

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 LES, care îndeplinește criteriile SLICC (2012);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;

- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab 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 cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab.

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 acestei 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 pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

31. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 263, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 264 cod (J06BA01) DCI: IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA cu următorul cuprins:

”DCI: IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- sindroame de imunodeficiență primară:
 - agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
 - imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
 - imunodeficiență severă combinată
 - deficite de subclasă IgG

- deficite anticorpice specifice

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiență severă combinată
- deficite de subclasă IgG cu infecții recurente
- deficite anticorpice specifice

SELECȚIA PACIENȚILOR

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficiență primară care necesită substituție cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
- au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient / părintele sau tutorele legal al pacientului și numai după ce pacientul / îngrijitorul pacientului a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC). Pentru aceasta, pacientul / îngrijitorul trebuie :

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)

- Să înțeleagă metoda “împingerii” ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a ridica prescripția medicală,
- Să ridice la timp medicația din farmacia cu circuit deschis (atunci când preparatul se va administra la domiciliu).

Contraindicații ale administrării IgSC

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea de imunoglobulină
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC

- la cererea pacientului / tutorelui legal
- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC
- reacții severe la locul de administrare
- unul sau mai multe criterii menționate la contraindicații ale administrării IgSC

TRATAMENT:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Administrarea subcutanată se inițiază în spital după ce pacientul / îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul / îngrijitorul și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

Scheme de administrare

Doza va fi individualizată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

- A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC să se inițieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig. Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă. Doza lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru și se va administra săptămânal. Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de

infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatiche mai constante.

B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat și optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:

- se administrează o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatiche și de frecvența infecțiilor.

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare și creșterii în greutate a gravidei.

Mod de administrare:

o Calea subcutanată:

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare
- doza poate fi administrată în mai multe locuri.
- viteza inițială de perfuzare este de 10 ml/oră/ pompă de perfuzare.
- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/ pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.
- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu strictețe.
- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm în cazul adulților.

o Calea intramusculară:

- Se utilizează în cazuri excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;
- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatiche dorite de Ig
- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat

Monitorizarea în cursul administrării în spital

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

Locul de administrare a IgSC

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare – utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

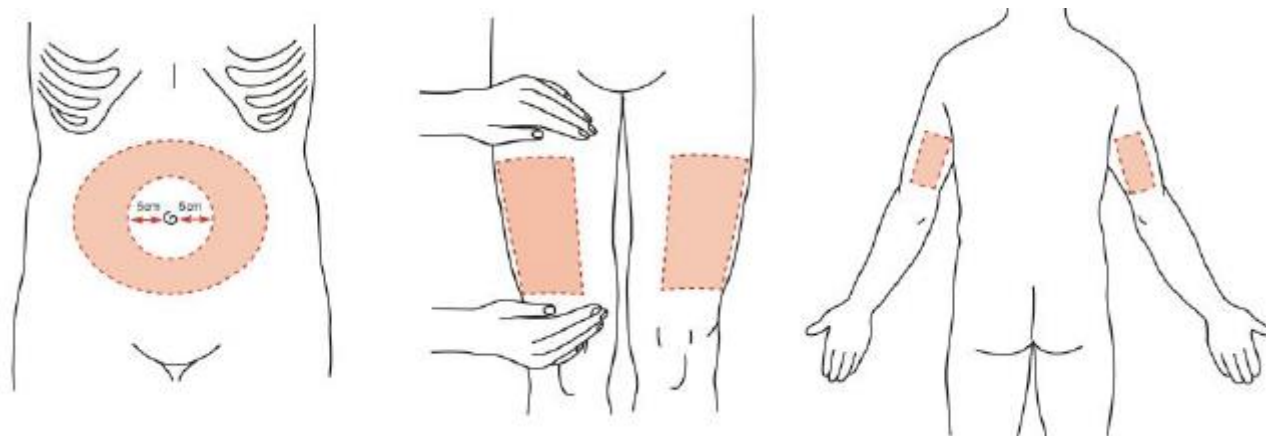


Figura 1. Locuri de administrare a IgSC

Modalitatea de administrare a IgSC

Administrarea IgSC se va face în conformitate cu autorizația de punere pe piață pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se referă la doza uzuală, viteza inițială de infuzie/pompa, ritmul de creștere a vitezei de infuzie, doza maximă administrată, volumul maxim/loc de injectare și atenționările speciale pentru pacienții cu anumite restricții. IgSC nu se vor injecta intravenos.

Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

<p>Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluati alergiile la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic -Evaluati diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat -Evaluati lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic -Evaluati locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular -Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere
--	---

	-Schimbați locul de infuzie -Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	-Evaluati acul- asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat -Evaluati locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul -Evaluati lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului -Evaluati volumul de infuzie- reduceți volumul per site -Evaluati viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	-Evaluati lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal -Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă în stratul intradermic -Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	-Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei -Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri -Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

CONTRAINDICAȚII :

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
- o Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
- o După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
- o În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.
- Interferența cu testele serologice.

o După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).

Copii și adolescenți

Nu există atenționări sau precauții specifice sau suplimentare pentru copii și adolescenți.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

REAȚII ADVERSE:

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- o în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- o când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- o când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală
- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

o pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare

o toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Reacțiile de hipersensibilitate:

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.
- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic

impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

□ **Tromboembolism.**

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacție	Acțiune 1	Acțiune 2
Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	la Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	Oprește infuzia pentru 30 de minute	la Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	Oprește infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așează-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

PRESCRIPTORI:

- Medici specialiști din unitățile sanitare care derulează **PROGRAMUL NAȚIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE** pentru sindroame de imunodeficiență primară

32. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 264, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 265 **cod (A10AE54) DCI: COMBINATII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM)** cu următorul cuprins:

” DCI: COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**Indicatie:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.

Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Doze și mod de administrare

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40).

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5-20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin, nefiind necesară o titrare separată a lixisenatidei.

Doza inițială

Tratamentul cu insulină bazală sau cu medicamente antidiabetice orale, altele decât metformina, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, pentru a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină)	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥20 și <30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥30 și ≤60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqva (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 µg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 µg)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqva (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 µg)*

* unități insulină glargin (100 unități/ml) / µg lixisenatidă

** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită.

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 40 unități de insulină glargin și 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 40 trepte de dozare.
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus .

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare.

Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

- Pentru doze >40 trepte de dozare/zi, nu se mai poate realiza ajustarea dozei, aceasta fiind momentan doza maximă disponibilă.
- Pentru doze totale zilnice >60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei și a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenționări speciale ~:

1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)
COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.
2. Insuficiență renală
COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.
3. Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medical prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, **clinic**: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; **paraclinic** prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiența cât mai bun.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții~

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

4. Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. **Medicamente administrate concomitent~**

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului(RCP) produsului LIXILAN extins .

6. Deshidratare:

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă și inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Reacții adverse

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale. Tulburări gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu Suliqua au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

- d. Reacții la nivelul locului de injectare.~ Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale in vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

”
-

33. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 265, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 266 cod (L01CD04) DCI: **CABAZITAXELUM** cu următorul cuprins:

”DCI CABAZITAXELUM

I. Indicație

JEVTANA este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel.

II. Criterii de includere

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistența la ”castrare” sau hormonorezistență
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță – în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbata 80 sau la oricare dintre excipienți.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³.
3. Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

Utilizarea JEVTANA trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul.

Premedicație

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului JEVTANA, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și
- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicațiile, cum este insuficiența renală.

Doze

Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m²** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

Ajustarea dozelor – conform informațiilor din RCP.

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

Riscul de neutropenie:

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât și la 6-8 zile după administrarea acestuia.

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta >65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței. Trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m².

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m².

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale $\geq 3 \times$ LSVN).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei CICR < 15 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienți vârstnici.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

Copii și adolescenți

Cabazitaxel nu prezintă indicație relevantă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea cabazitaxel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanță (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 și 6 luni, în funcție de decizia medicului curant
- Biologic: valori hematologice și biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță – în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).
- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 și 3 luni, în funcție de decizia medicului curant

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.”

34. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 266, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 267 cod (J05AX6) DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC, CU MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) cu următorul cuprins:

”DCI: PROTOCOL terapeutic în Hepatită cronică și Ciroză hepatică compensată cu VHC, cu medicamente cu acțiune antivirală directă (interferon-free):

DCI: Sofosbuvirum+ Ledypasvirum(Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum Ritonavirum (Viekirax) +Dasabuvirum (Exviera);

DCI:Elbasvirum +Grazoprevirum(Zepatier)**I.PACIENTII CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZA UȘOARĂ SAU MODERATĂ (F1 – F2)****1. Criterii de includere**

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare-peg interferon in asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F1 și F2

b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentati) cu pegInterferon + Ribavirină – cu fibroza F1 și F2

c) Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat si monitorizat in centrele regionale HIV/SIDA de catre medici specialiști boli infectioase)

d) Pacienți cu HCC tratat curativ (ablație, rezecție, TACE/TARE) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-tratament, si va fi precedat de o examinare CT sau IRM dinamică cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale

e) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratati curativ in stadii precoce, după evaluare imagistică si acordul specialistului oncolog/hematolog.

f) Pacienti cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, cu fibroză F0, F1 sau F2, la care durata estimată de viață este peste 1 an de la transplant.

g) Pacienți cu **coinfectie** sau infecție ocultă VHB-VHC

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (in sistemul Metavir) se va efectua prin

- Fibroscan sau
- Fibromax sau
- PBH

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F1 sau F2 (PBH sau Fibroscan sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani

b) Determinarea cantitativa a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție $\geq 15\text{UI/ml}$). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC

c) Transaminazele serice (ALT, AST)

d) Hemograma

e) Creatinina serică;

f) In caz de suspiciune clinica și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc), consumul excesiv de alcool,sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună, HIV etc. fără a reprezenta contraindicație pentru inițierea tratamentului antiviral pentru tratamentul infecției cronice cu VHC.

g) Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicatiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiaza de tratament cu potential curativ

b) Contraindicațiile medicamentoase: cu impact asupra citocromului P-450: carbamazepină, fenitoină etc

c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Zepatier, Viekirax+Exviera

4. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Harvoni:** 1cpr pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Zepatier:** 1cpr pe zi cu sau fără alimente

sau

3. **Viekirax 2** cpr dimineata+ **Exviera**-1 cpr. dimineța și 1 cpr seara, cu alimente

5. **Durata tratamentului :**

a) Pacienții naivi, fără complicații sau comorbidități - 8 săptămâni pentru Harvoni și Viekirax+Exviera, **12 săptămâni pentru Zepatier**

b) Pacienții experimentați, pacienții naivi cu complicații și comorbidități: 12 săptămâni indiferent de opțiunea terapeutică aleasă

6. **Monitorizarea tratamentului**

Persistența valorilor crescute ale transaminazelor serice impune evaluarea și depistarea unor eventuale alte cauze de afectare hepatică: VHB, VHD, Hepatită autoimună; NASH, Hepatită alcoolică, alte hepatite virale (VHA, VHE), infecții HIV, EB, CMV etc.

Dacă pe parcursul monitorizării tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, se constată creșterea transaminazelor și/sau viremiei VHB (ADN-VHB), iar AcHBs negativ și Ac HBc pozitiv se va face tratament preventiv de reactivare a VHB timp de 12 săptămâni cu analogi nucleotidici/zidici.

Pacienții cu coinfectie sau infecție ocultă VHC-VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, vor primi tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B)

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

7. **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**

c) **Răspuns viral sustinut (RVS-12):**

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

d) **Eșec terapeutic:**

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

8. **Prescriptori**

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

II. PACIENTII HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZA F3 SAU F4 (CIROZA COMPENSATA)

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de interferon) cu fibroza F3-F4 (ciroză compensată).
- b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg interferon +Ribavirină) cu fibroza F3-F4 (ciroză compensată).
- c) Pacienții cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase) cu fibroza F3-F4 (ciroză compensată)
- d) Pacienții cu coinfectie sau infecție ocultă VHC-VHB,
- e) Pacienții cu hepatocarcinom (HCC) pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau dacă HCC a fost tratat prin rezecție sau ablație sau TACE și nu sunt semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură.
- f) Pacienți cu transplant de organe solide altul decât cel hepatic, la care durata estimată de viață este de peste 1 an de la transplant.
- g) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a). Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:
 - Punctie biopsie hepatică (PBH) sau
 - Fibroscan sau
 - Fibromax

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

Vor fi luate în considerare evaluările anterioare (PBH sau Fibroscan sau Fibromax) care arată prezența fibrozei severe (F3-F4) dar numai vechi de 2 ani.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml)-indiferent de valoare.
- c) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- d) Hemograma
- e) Albumina serică
- f) Bilirubina
- g) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- h) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- i) Creatinina serică - rata de filtrare glomerulară;
- j) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

k) Endoscopia digestiva superioara (varice esofagiene,risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

l) In caz de suspiciune clinica și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc), consumul excesiv de alcool, sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună, HIV etc fără a reprezenta contraindicație pentru inițierea tratamentului antiviral pentru tratamentul infecției cronice cu VHC..

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

n) Evaluarea si înregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

Nota: investigațiile de la pct e)-k) sunt necesare doar la pacienții cu fibroza (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC.

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) Cirozele decompensate (ascita,icter,hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonita bacteriana spontana, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte

b) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedura.

c) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiaza de tratament cu potential curativ

d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutica aleasa: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Zepatier, Viekirax+Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1.**Harvoni:** 1cpr pe zi cu sau fără alimente

sau

2.**Zepatier:** 1cpr pe zi cu sau fără alimente

sau

3.**Viekierax 2** cpr dimineata+ **Exviera**-1 cpr. dimineța și 1 cpr seara,cu alimente

5. Durata tratamentului :

a) pacientii naivi, fara ciroza hepatica, fara complicatii si comorbiditati - 8 saptamani pentru Harvoni, **12 săptămâni pentru Viekirax+Exviera si Zepatier**

b) Pacientii naivi, cu complicatii si comorbiditati, pacientii experimentati-12 săptămâni indiferent de optiunea terapeutica aleasa

6. Monitorizarea tratamentului

- Persistența valorilor crescute ale transaminazelor serice impune evaluarea și depistarea unor eventuale alte cauze de afectare hepatică: VHB,VHD, Hepatită autoimună;NASH, Hepatită alcoolică,alte hepatite virale (VHA,VHE),infecții HIV, EB, CMV etc.

Dacă pe parcursul monitorizării tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, se constată creșterea transaminazelor și/sau viremiei (ADN-VHB). iar Ac HBs negativ și AcHBc pozitiv se va face tratament preventiv de reactivare a VHB timp de 12 săptămâni cu analogi nucleotidici/zidici.

- Pacienții cu coinfectie sau infecție ocultă VHC-VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, vor primi tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B).

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă (**RVS-12**) : ARN VHC

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Raspuns viral sustinut (RVS-12):

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

b) Eșec terapeutic:

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

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase în contract cu CAS din centrele: București, Bacău, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Oradea,Pitești, Sibiu, Targu Mureș, Timisoara.

III. PACIENȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATIC C CU INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ AFLAȚI ÎN DIALIZĂ

1. Criterii de includere

Pacienții cu insuficiență renală cronică (rata de filtrare glomerulară <30 ml/min la 1,73 m², creatinina mai mare de 2mg/dL), aflați în dializă indiferent de gradul de fibroză hepatică

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) ARN-VHC (peste limita de detecție 15UI/ml)-indiferent de valoare

b) Evidențierea fibrozei hepatice-*indiferent de stadiu* prin oricare dintre metodele neinvazive sau invazive existente (Fibroscan sau Fibromax sau PBH). Vor fi luate în considerare și eventualele determinări anterioare, dar nu mai vechi de 2 ani.

c) Transaminazele serice (ALT, AST);

- d) Hemograma
 - e) Teste functionale hepatice: albumina, bilirubina, GGT, fosfataza alcalina
 - f) TP(INR)
 - g) Alfa-fetoproteina; in cazul in care nivelul seric al AFP depaseste 50 ng/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
 - h) Creatinina serică-rata de filtrare glomerulară;
 - i) Ecografie abdominala(suspiciunea de HCC-impune CT/IRM cu substanță de contrast
 - j) Endoscopie (varice esofagiene)- la pacienții cu suspiciune de ciroză.
 - k) In caz de suspiciune clinica și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc), consumul excesiv de alcool,sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună HIV etc fără a reprezenta contraindicație pentru inițierea tratamentului antiviral pentru tratamentul infecției cronice cu VHC..
 - l) Bolile asociate(pulmonare, cardiace, etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
 - m) Evaluarea si inregistrarea corecta si completa a medicamentelor utilizate de pacient in vederea evitarii contraindicațiilor sau interactiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>)
- Nota:** Investigatiile mentionate la pct e)-j) sunt necesare doar la pacienții cu fibroza (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea functiei renale, a riscului de sangerare variceala sau excluderea HCC

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a).Cirozele decompensate (ascita,icter,hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică peritonita bacteriana spontana, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b). Cancerle hepatice care nu au indicație de transplant hepatic,cele tratate prin rezectie, ablatie, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedura.
- c). Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiaza de tratament cu potential curativ
- d). Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru optiunea terapeutica aleasa: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Zepatier, Viekirax+Exviera

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1.**Zepatier**: 1cpr pe zi cu sau fără alimente
sau

2.**Viekierax 2** cpr dimineata+ **Exviera**-1 cpr. dimineața și 1 cpr seara,cu alimente

5. **Durata tratamentului** : 12 săptămâni

6. **Monitorizarea tratamentului**

Se va face în colaborare cu medicii specialiști nefrologi, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

Persistența valorilor crescute ale transaminazelor serice impune evaluarea și depistarea unor eventuale alte cauze de afectare hepatică: VHB,VHD, Hepatită autoimună;NASH, Hepatită alcoolică,alte hepatite virale (VHA,VHE),infecții HIV, EB, CMV etc.

Dacă pe parcursul monitorizării tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, se constată creșterea transaminazelor și/sau viremiei (ADN-VHB), iar HBs negativ și HBc pozitiv se va face tratament preventiv de reactivare a VHB timp de 12 săptămâni cu analogi nucleotidici/zidici.

- Pacienții cu coinfectie sau infecție ocultă VHC-VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, vor primi tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B).

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST, scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Viremia cantitativă (**RVS-12**) : ARN VHC

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi evaluați la fiecare 6 luni biochimic, ecografic, endoscopic (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Raspuns viral sustinut (RVS-12):

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

b) Eșec terapeutic:

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

8. Prescriptori

Medicii specialiști în gastroenterologie și medicii specialiști în boli infecțioase în contract cu CAS din centrele: București, Bacau, Brasov, Cluj, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Oradea, Pitesti, Sibiu, Targu Mures, Timisoara, în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidență pacientul.

IV. PACIENTI INFECTATI CU VIRUSUL HEPATIC C CU TRANSPLANT HEPATIC

1. Indicații

Pacienții post transplant hepatic HCV-pozitivi indiferent de gradul de fibroză hepatică, la care durata estimată de viață se apreciază ca este mai mare de 1 an

1. Evaluare preterapeutică

- a. ARN-VHC: detectabil (limită de detecție >15UI/ml)-indiferent de valoare
- b. Evaluarea fibrozei hepatice: prin orice mijloace invazive sau non-invasive de evaluare a fibrozei hepatice: PBH sau Fibroscan sau Fibromax. Vor fi luate in considerare și eventualele determinări anterioare, dar nu mai vechi de 2 ani.

In cazul in care criteriile clinice, biologice, imagistice, endoscopice permit diagnosticul de Ciroză hepatică, nu mai este necesară evaluarea stadiului fibrozei.

In cazul cirozelor decompensate aspectul clinic, biologic (scorul Child-Pugh>6) imagistic sunt suficiente pentru diagnostic

- c. Anticorpi (IgG, IgM) anticitomegalovirus
- d. ALT, AST- indiferent de valoare
- e. Hemograma
- f. Bilirubină
- g. Albumină
- h. TP(INR)- se va calcula scorul Child-Pugh
- i. AFP
- j. Uree
- k. Creatinină serică . Se va calcula rata de filtrare glomerulară.
- l. Ecografie abdominală
- m. Explorare imagistică (CT sau/și IRM cu substanță de contrast dupa caz,) la suspiciunea ecografică de Hepatocarcinom (HCC) sau/și AFP≥50 ng/ml.

n. In caz de suspiciune clinica și/sau biologică se va investiga eventuala existență a unor alte cauze de afectare hepatică: VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, consumul excesiv de alcool, sindromul metabolic (NASH), Hepatita autoimună, HIV etc. fără a reprezenta contraindicație pentru inițierea tratamentului antiviral pentru tratamentul infecției cronice cu VHC.

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

r. Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul. Interacțiunile medicamentoase sunt multiple și vor fi evaluate prin consultarea Rezumatul caracteristicilor produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>

Nota: Investigatiile mentionate la pct f) –m) sunt necesare doar la pacienții cu fibroza (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sangerare variceala sau excluderea HCC

2. Criterii de excludere/Contraindicații

- a) Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară<30ml/min la 1,73 m², Creatinina serică> 2mg/dL) pentru Harvoni
- b) Pacienții a căror durată estimată de viață se apreciază că va fi mai mică de 1 an.
- c) Afecțiuni maligne extrahepatice în evoluție
- d) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera

3. Medicii prescriptori:

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

4. Posologie-durata tratamentului:

A. Harvoni (sofosbuvir 400mg+ Ledipasvir 90mg) 1tb/zi + Ribavirina 1000mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală. Durata tratamentului este de **12 săptămâni** –pentru pacienții cu Hepatita cronică (F0-F3) sau ciroză compensată (F4)

La cirozele **decompensate** la dozele de Harvoni enunțate (sofosbuvir 400mg +Ledipasvir 90mg) se adaugă **Ribavirină în doza inițială** 600 mg/zi și dozele se cresc treptat în funcție de toleranța pacientului până la dozele uzuale (2x 500mg pacienții sub 75 kg la 2x600 la cei peste 75Kg: - durata tratamentului-**12 săptămâni**

La pacienții la care valorile hemoglobinei scad sub tratament sub 10 g/dl se reduce doza de ribavirină în trepte cu 200 mg la 2 săptămâni. Dacă Hg scade sub 8,5 g/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor **se intrerupe administrarea Ribavirinei**. Durata tratamentului este de **12 săptămâni**

La pacienții cu intoleranță la Ribavirina, la cei cu hemoglobina ≤ 10 g/dl la începutul terapiei- tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de **12 săptămâni**.

B- Viekierax 2 cpr dimineata+ **Exviera**-1 cpr. dimineța și 1 cpr seara,cu alimente + Ribavirina 1000mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală (se incepe cu Ribavirina 600mg/zi si dozele se cresc treptat in functie de toleranta pacientului pana la doza maxima tolerata, conform recomandarilor din rezumatul caracteristicilor produsului). Durata tratamentului este de **24 săptămâni** –pentru pacienții cu Hepatita cronică (F0-F3) sau ciroză compensată (F4).

5. Criterii de evaluarea a răspunsului la tratament

e) Raspuns viral sustinut (RVS-12):

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

f) Eșec terapeutic:

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

6. Monitorizarea pacienților:

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

Pe durata tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă se poate produce exacerbarea infecției cu virus B. La pacienții cu semne de exacerbare a infecției (creșterea transaminazelor și /sau Viremiei (ADN-VHB) se va face tratament concomitent cu analogi nucleotidici/zidici conform prevederilor protocolului terapeutic în hepatită cronică și ciroză hepatică cu virus VHB (LB01B).”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„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. 021.401.00.73, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.

