|  |  |
| --- | --- |
| **MINISTERUL SĂNĂTĂŢII****1379/04.11.2015** | **CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE****1023/04.11.2015** |

**ORDIN**

**privind modificarea şi completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

Văzând Referatul de aprobare nr.NB 11336/2015 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătăţii şi nr. DG 1941/2015 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi adresa Agenței Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 35011E/2.11.2015, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. AIT 70137/3.11.2015,

având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie 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 şi completările ulterioare şi art. 4 alin. (31) lit. l) și m) din Hotărîrea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulteriorare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare şi art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

 **ministrul sănătăţii şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:**

**Art. I. -** Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie 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 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

1. După poziția 192 se introduc zece noi poziții, pozițiile 193, 194,195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 și 202 cu următorul cuprins:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| NR. ANEXĂ | COD PROTOCOL | TIP | DENUMIRE |
| 1. | 193 |  | DCI | OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM+ RITONAVIRUM+ DASABUVIRUM |
| 1. | 194 | B01AE07 | DCI | DABIGATRANUM ETEXILATUM |
| 1. | 195 | B01AF02 | DCI | APIXABANUM |
| 1. | 196 | J04AK05 | DCI | BEDAQUILINUM |
| 1. | 197 | L01XC12 | DCI | BRENTUXIMAB VEDOTIN |
| 1. | 198 | L01XE11  | DCI | PAZOPANIB |
| 1. | 199 | L01XE16  | DCI | CRIZOTINIBUM |
| 1. | 200 | L01XE23  | DCI | DABRAFENIBUM |
| 1. | 201 | L02BX03 | DCI | ABIRATERONUM |
| 1. | 202 | R03DX05 | DCI | OMALIZUMABUM |

1. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47 cod (C101I): ”**SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM**” se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic in Hipertensiunea arterială pulmonară: *SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT”***

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

 Etiologia sa este multiplă:

 A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.)

 B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

 A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

 1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

 Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

 Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

 Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

 2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

 Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

 3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii, operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

 4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

***SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM***

 A. PENTRU COPII:

 CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

 - Grupa de vârstă 0 - 18 ani;

 - Malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;

 - Sindrom Eisenmenger;

 - Malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;

 - Hipertensiunea pulmonară idiopatică.

 - necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

 - TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

 - Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie);

 - Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse;

 - După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală;

 - La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

 - TRATAMENT CU BOSENTANUM:

 - Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în 2 prize.

 - Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit

 DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

 - Tratamentul cu Sildenafilum:

 - Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0.25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0.5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize;

 - La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală, se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în ciuda tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

 - Tratament cu Bosentanum:

 - La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni;

 - La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii;

 - La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată;

 - La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii;

 - Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg, doza este de 31.25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize;

 - La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

 CONTRAINDICAŢII AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

 - Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului

 - Sarcina

 - Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)

 - Insuficienţa hepatică (Bosentanum)

 - Boala pulmonară veno-ocluzivă

 ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

 - Hipertensiunea arterială sistemică

 - Retinita pigmentară (Sildenafilum)

 - Ischemie miocardică, aritmii

 - Malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, milelom multiplu, siclemie) (Sildenafilum)

 Administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

 *MEDICI PRESCRIPTORI:*

 Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

 B. PENTRU ADULŢI:

 CRITERII DE INCLUDERE

 Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

 1) idiopatică/familială

 2) asociată cu colagenoze

 3) asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

 - Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

 1) vârsta între 18 şi 70 ani;

 2) pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;

 3) pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mm Hg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

 4) pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < de 450 metri;

 5) pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul Naţional de Hipertensiune Arterială Pulmonară.

 CRITERII DE EXCLUDERE:

 - pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament.

 - pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere.

 - pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară.

 - pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă).

 - pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate.

 - pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

 DURATA TRATAMENTULUI

 Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

 MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

 Pacient, 20 mg x 3/zi

 CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

 a. Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

 Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

 b. Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

 c. Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

 d. Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

 i. Decesul pacientului.

 ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale,

 iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

 MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

 pacient adult, 125 mg x 2/zi

 CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

 Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

 i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentan.

 Bosentanum şi funcţia hepatică

 i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentan.

 ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.

 iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

 Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

 Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

 i. Decesul pacientului

 ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale

 iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament

 iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

 MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

 pacient adult: sildenafilum 20 mg x 3/zi şi bosentanum 125 mg x 2/zi

 CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

 Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

 i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

 Bosentanum şi funcţia hepatică

 i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

 ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

 iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

 Oprirea tratamentului Bosentanum

 i. Decesul pacientului

 ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentan, contrar indicaţiei medicale

 iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentan în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului

 iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentan datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

 Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

 i. Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

 Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

 Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

 Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

 i. Decesul pacientului.

 ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafil, contrar indicaţiei medicale,

 iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

 *MEDICI PRESCRIPTORI*

Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

***AMBRISENTANUM***

 ***Indicaţii terapeutice***

 *1. tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort.*

 *2. HTAP idiopatică*

 *3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.*

***Criterii de includere:*** *pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.*

 **Criterii de excludere:** Hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcina, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice (aspartat-aminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)) > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

 **Doze**

 HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

 HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

 HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,

 Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

***Prescriptori:***Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**MACITENTANUM**

**Indicații terapeutice:**

 În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

**Diagnostic:**

 Pacientii diagnosticati cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeana de Cardiologie in 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigatii paraclinice obligatorii, necesare indicatiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracica standard
2. EKG
3. ecografie cardiaca transtoracica
4. **cateterism cardiac drept** (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator)**,** cu masuararea valorilor presionale (pulmonare – in special PAPm, capilara), debit si rezistente vasculare pulmonare.
5. explorare functionala respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo capilara - DLCO)
6. tomografie computerizata torace cu substanta de contrast cu cupe fine pentru selectia pacientilor cu HTP Cronica Postembolica si a posibilei indicatii de trombendarterectomie.
7. test de mers 6 minute
8. SaO2 in repaus si la efort
9. Acolo unde exista posibilitatea, se recomanda efectuarea de testare cardiopulmonara de efort si testare BNP / NTproBNP.

 Investigatii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzand probe imunologice, de evaluare a coagulabilitatii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

1. HTAP idiopatica/familiala.
2. HTAP asociata cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrita reumatoida, boala mixta de tesut conjunctiv, sindrom Sjogren).
3. HTAP asociata cu defecte cardiace cu sunt stanga dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent cat si forma severa de evolutie a acestora catre sindrom Eisenmenger.

 **Criterii de excludere:**

1. Pacientii cu boli ale cordului stang (cardiopatii stangi, valvulopatii stangi) care se insotesc de hipertensiune venoasa pulmonara (Grup II Nice 2013)
2. Pacientii cu boli pulmonare cronice severe, insotite de insuficienta respiratorie cronica (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicatii la Macitentanum
4. Alergie sau intoleranta la Macitentanum.

**Tratament:**

 **Doze:** Tratamentul cu Macitentan se initiaza in doze de 10 mg p.o o data pe zi.

 **Durata :** Tratamentul se administreaza pe termen nelimitat, pe toata durata vietii pacientului sau pana la indeplinirea conditiilor de oprire a tratamentului.

**Monitorizarea tratamentului :**

 Este de dorit dozarea lunara a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absentei ameliorarii sau a agravarii clinice sub monoterapie cu Macitentan, se poate face asociere cu Sildenafilum

**Oprirea tratamentului cu Macitentan**

1. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Macitentan, contrar indicatiei medicale
2. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Macitentan in cazul intolerantei la tratament sau compliantei foarte scazute

Nu este recomandata oprirea brusca a tratamentului cu Macitentan datorita unui posibil efect de rebound.

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la Macitentanum
* Sarcină datorita efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la varsta fertila se recomanda folosirea unei metode de contraceptie cu index Pearl <1.
* Alăptare
* Pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză)
* Valori ințiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**RIOCIGUAT**

**Indicații terapeutice:**

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

**Diagnostic:**

Pacientii diagnosticati cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeana de Cardiologie in 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigatii paraclinice obligatorii, necesare indicatiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracica standard
2. EKG
3. ecografie cardiaca transtoracica
4. **cateterism cardiac drept** (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator)**,** cu masuararea valorilor presionale (pulmonare – in special PAPm, capilara), debit si rezistente vasculare pulmonare.
5. explorare functionala respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo capilara - DLCO)
6. tomografie computerizata torace cu substanta de contrast cu cupe fine pentru selectia pacientilor cu HTP Cronica Postembolica si a posibilei indicatii de trombendarterectomie.
7. test de mers 6 minute
8. SaO2 in repaus si la efort
9. Acolo unde exista posibilitatea, se recomanda efectuarea de testare cardiopulmonara de efort si testare BNP / NTproBNP.
10. Investigatii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzand probe imunologice, de evaluare a coagulabilitatii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

1. HTAP idiopatica/familiala.
2. HTAP asociata cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrita reumatoida, boala mixta de tesut conjunctiv, sindrom Sjogren).
3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere**

1. Pacientii cu boli ale cordului stang (cardiopatii stangi, valvulopatii stangi) care se insotesc de hipertensiune venoasa pulmonara (Grup II Nice 2013)
2. Pacientii cu boli pulmonare cronice severe, insotite de insuficienta respiratorie cronica (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicatii la Riociguat
4. Alergie sau intoleranta la Riociguat.
5. Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la inceperea tratamentului

**Tratament:**

**Doze și monitorizarea tratamentului**

1. **Initierea tratamentului cu Riociguat**
	1. Tratamentul cu Riociguat se initiaza in doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu crestere progresiva lenta, cu 0,5mg x 3/zi la fiecare 2 saptamani, cu monitorizarea atenta a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95mmHg si absenta semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arteriala.
	2. Doza terapeutica tinta este 2,5mg x 3/zi (doza maxima), efecte benefice fiind observate de la 1,5mg x 3/zi.
	3. In orice moment al fazei de initiere daca se constata TAS < 95mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arteriala sistemica, doza trebuie scazuta cu 0,5mg x 3/zi
2. **Doza de intretinere cu Riociguat**
	1. Doza de intretinere reprezinta doza maxima tolerata de pacient, nu mai mare de 2,5mg x 3/zi.
	2. Pe toata durata tratamentului cu Riociguat, daca se constata TAS < 95mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arteriala sistemica, doza trebuie scazuta cu 0,5mg x 3/zi.
	3. Daca tratamentul cu Riociguat este intrerupt pe o durata de timp mai mare de 3 zile, reluare se va face progresiv, conform schemei de initiere, pana la doza maxim tolerata.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**

1. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicatiei medicale
2. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Riociguat in cazul intolerantei la tratament sau compliantei foarte scazute

Nu este recomandata oprirea brusca a tratamentului cu Riociguat datorita unui posibil efect de rebound.

**Contraindicații**

* Ciroza hepatica Child Pugh C
* Insuficienta renala cu clearance la creatinina < 30ml/h
* Tratament cu inhibitori de fosfodiesteraza 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
* Boala veno-ocluziva
* Hemoptizii masive in antecedente
* Sarcina datorita efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la varsta fertila se recomanda folosirea unei metode de contraceptie cu index Pearl <1.
* Hipersensibilitate la Rociguat
* Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

1. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103 cod (L038C): ”SORAFENIBUM” se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”**DCI: SORAFENIBUM**

1. **Definiţia afecţiunii** - Carcinomul Hepatocelular

 **Stadializarea Carcinomului Hepatocelular** - La nivel global se utilizează mai multe sisteme de stadializare a HCC fără un consens absolut.

 **Criterii de iniţiere a tratamentului cu sorafenib** - carcinom hepatocelular inoperabil

 **Tratamentul cu sorafenib este indicat în Carcinomul Hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienţi:**

 • Cu afecţiune nerezecabilă

 • Cu afecţiune potenţial rezecabilă dar care refuză intervenţia chirurgicală

 • Inoperabili datorită statusului de performanţă sau co-morbidităţilor (afecţiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienţii de pe lista de aşteptare pentru transplantul hepatic

 **\* Atenţionare:** Datele de siguranţă pentru pacienţii Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate.

 Se va utiliza cu precauţie extremă la pacienţii cu niveluri crescute de bilirubină.

 Pacienţii pediatrici: Nu au fost studiate siguranţa şi eficacitatea terapiei cu Nexavar(R) la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).

 Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

 **Tratament**

 **Doza recomandată şi mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)

 Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 ani)

 Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

 Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh A şi B). Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C).

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

 **Perioada de tratament:** Tratamentul va continuă atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

 **Monitorizarea tratamentului**

 Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.

 **Criterii de excludere din tratament**

 Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

 **Prescriptori**

Iniţierea 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 desemnaţi.

 B. **Definiţia afecţiunii:** Carcinomul Renal

 **Stadializarea Carcinomului Renal:** Stadiul IV: Boala metastatică

 **Criterii de iniţiere a tratamentului** - Tratamentul pacienţilor cu cancer renal avansat după eşecul terapiei cu Interferon sau interleukină 2 sau la pacienţi consideraţi neeligibili pentru terapia cu interferon

 **Tratament**

 **Doza recomandată şi mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)

 Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 ani)

 Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

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

 **Perioada de tratament:** Tratamentul va continuă atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

 **Monitorizare**

 Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.

 **Criterii de excludere din tratament**

 Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

**Prescriptori**

 Iniţierea 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 desemnaţi.

C. **Definiția afecțiunii:** Carcinom tiroidian

**Stadializarea carcinomului tiroidian**:carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactive

**Criterii de includere**:

* Vârstă > 18 ani
* ECOG 0-2
* Leziuni măsurabile conform RECIST
* TSH < 0,5 mU/L
* Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
* FEvs normală.

**Criterii de excludere:**

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

**Tratament**

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

Criterii de modificare a dozei/întrerupere:

* Toxicitatea cutanată
* HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib
* Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib
* ICC - la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua înconsiderare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib

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

**Monitorizarea tratamentului**: se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

**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.”

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104 cod (L039M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*, se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

**”PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*\*\*.**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

**I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa (\*\*\*\*Etanerceptum, \*\*\*\*Adalimumabum), \*\*\*\*Abataceptum, \*\*\*\*Tocilizumabum.**

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

**1**. vârsta:

1.1. pacienţi cu vârstă între 2-18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum și tocilizumabum, pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum

**2**. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:

2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate și/sau

2.2. cel puţin 3 articulaţii cu mobilitatea diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele ;

2.3. prezenţa manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m2/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacţii adverse inacceptabile la acesta sau sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacţii adverse inacceptabile la aceasta sau

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

**3**. absenţa contraindicaţiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

**Screening-ul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

*1. Tuberculoza*

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT)

≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screening- ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6-12 luni (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*

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screening-ul 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 totali; 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 artritei idiopatice juvenile poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**II. Schema terapeutică cu agenţi biologici**

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

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

Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/m2 suprafață corporală până la o doză de maxim 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

Adalimumabum poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat.

b) Tratamentul cu Etanerceptum se începe la:

* Pacientii diagnosticati cu AIJ poliarticular cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament.
* Tratamentul artritei psoriazice la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament.
* ·Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament.

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

 **Doze si mod de administrare:**

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

Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

c) Tratamentul cu Abataceptum este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR+ sau FR- care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF. Doza, la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abataceptum trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

 Abataceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

d) Tratamentul cu Tocilizumabum este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoarticulară extinsă) care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Tocilizumabum poate fi administrat și în monoterapie atunci când tratamentul cu metotrexat a dus la efecte secundare majore.

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

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

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

La pacienţii non responderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic .

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

1. Definirea ameliorării:

a) >= 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) >= 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) >= 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual)

b) >= 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

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

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual şi care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;

2. infecţii severe precum: sepsis, abcese, infecţii oportuniste, infecţie a unei proteze articulare aflate in situ etc;

3. tuberculoză activă

4. afecţiuni maligne

5. bolnavi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA III-IV)

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

7. reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi (anafilaxie, reacţii anafilactoide)

**V. Precauții**

Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

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

Inaintea initierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale.

**Notă:**

1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament, completează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare

- preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută (VSH,CRP cantitativ).

2. La iniţierea tratamentului cu agenţi biologici, este obligatorie menţionarea rezultatului testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA = interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).

Înaintea inițierii tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că au prezentat aceste boli.

3. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.

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

**VI. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotarârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în dosarul pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă dupa criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

Dosarul completat și semnat de către medicul curant se depune la Casa de Asigurări de Sănătate care decontează tratamentul pacientului.

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Oradea, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic.

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105 cod (L040M):”PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*”, punctul ”III. Prescriptori”, ultimul paragraf” *Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”* se modifică și va avea următorul cuprins:

*”Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”*

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTA PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\*(Original și Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, secțiunea ”**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα**”, teza I se modifică și va avea următorul cuprins:

”Evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni ţinând cont de următoarele elemente:”

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTA PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\*(Original și Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, secțiunea ”**Continuarea tratamentului** se face dacă:”, după litera c) se introduce o nouă literă, litera d) cu următorul cuprins:

”d) pentru pacienții cu boală veche se poate continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1”

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTA PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\*(Original și Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, punctul ”III. Prescriptori”, ultimul paragraf” *Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”* se modifică și va avea următorul cuprins:

*”Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”*

1. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108 cod (L043M): ”PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*, RITUXIMABUM\*\*\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*”, punctul ”III. Prescriptori”, ultimul paragraf” *Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”* se modifică și va avea următorul cuprins:

*”Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice şi de laborator, imagistice etc.), constituie documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).”*

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”DCI ATOMOXETINUM

**I. Indicatie**

Atomoxetina este indicat în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (Attention deficit/Hyperactivity Disorder=ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenţi şi la adulţi

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15-20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

**III. Criterii de includere**

1. **Copii peste 6 ani şi adolescenţi**: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.
2. **Adulţi**: istoric documentat din copilărie şi adolescenţă, continuitate în evoluţia bolii şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcţionării globale şi răspuns la tratamentul specific afecțiunii în antecedente. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

**IV. Tratament**

1. **Dozare**
2. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:

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

Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

1. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:

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

Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

1. **Durată**
2. La copii şi adolescenţi: 3-24 luni
3. La adulţi: 6-24 luni

În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării de către medicul de specialitate a raportului risc-beneficiu.

**V. Evaluare**

1. La copii peste 6 ani şi adolescenţi:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare specifice şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

1. La adulţi:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare specifice.

**VI. Monitorizare**

1. La copii şi adolescenţi:

Risc suicidar, dezvoltare somatică şi psihică, examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate, interacţiuni medicamentoase.

1. La adulţi:

Examen neurologic, examen oftalmologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, interacţiuni medicamentoase.

**VII. Criterii de excludere**

* Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
* Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
* Lipsa complianţei terapeutice

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

La iniţierea și continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament, în funcție de vârsta pacientului. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei şi/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

Tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi avizul casei de asigurări de sănătate.”

1. După protocolul terapeutic corespunzător poziției 192, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției 193: DCI Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum, cu următorul cuprins:

 **„DCI:OMBITASVIRUM+PARITAPREVIRUM+RITONAVIRUM+DASABUVIRUM**

1. **Pacienții cu fibroză hepatică severă: F4- Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)**
2. **Genotipul 1b**

**a) Pacienți fără tratament antiviral anterior (pacienți “naivi”)**

1. **Criterii de includere:**
* Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
* Puncție biopsie hepatică (PBH) *sau*
* Fibromax
* ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml).
* Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
* Hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)
* Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmărire atentă.
* Albumina serică
* Bilirubina
* INR
* Alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom.
* Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM)
* Test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă
* Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)
1. **Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineața si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina în dozele: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75kg și 1200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului**: 12 săptămâni

*~~.~~*

1. **Monitorizarea tratamentului** :
	* În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
	* În saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	* După 12 săptămâni de la incheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ
	* Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor
2. **Criterii de evaluare a rezultatului medical:**
* *Răspuns viral* la tratament: ARN VHC- nedectabil la sfârșitul tratamentului
* *Răspuns viral susținut*: ARN-VHC nedectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Eșec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului
* *Recădere* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului dar detectabil la 12 săptămâni dupa terminarea tratamentului
1. **Contraindicații:**
* Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C > 6 puncte)
* Cirozele hepatice cu noduli displazici
* Cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinență de cel putin 3 luni
* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

 **F.Prescriptori**

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

**b) Pacienții cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină)-Pacienți “experimentați”- cu fibroză severă-F4-Ciroze hepatice compensate (Child A)**

**A.Criterii de includere:**

* Pacienții care au facut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină și care au avut:
	+ *lipsa de răspuns primar (*tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puțin de 2 log10 a ARN VHC*)*
	+ *răspuns parțial* ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului)
	+ *pierderea răspunsului vira*l (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului “breakthrough”) și
	+ *recăderea* (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obținut răspunsul viral sau viral susținut.
* Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
* Puncție biopsie hepatică (PBH) *sau*
* Fibromax
* ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
* Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
* Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)
* Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmărire atentă.
* Albumina serică
* Bilirubina
* INR
* Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
* Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/sau IRM)
* Test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă
* Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

**B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineața si 1 cpr seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75kg și 1200 mg/zi la pacienții cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului**: 12 săptămâni

**C.Monitorizarea tratamentului** :

* + În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
	+ În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	+ După 12 săptămâni de la incheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ
	+ Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

**D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

* *Răspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedectabil la sfârșitul tratamentului
* *Răspuns viral susținut*: ARN-VHC nedectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Eșec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului
* *Recădere* ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

**E.Contraindicații:**

* Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
* Cirozele hepatice cu noduli displazici
* Cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinență de cel puțin 3 luni
* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

 **F.Prescriptori**

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

 **c) Coinfectia VHC+ VHB (virusul hepatitei B)**

**A.Criterii de includere:**

* Pacienții cu fibroză severă F4 (ciroza hepatica) care au dublă infecție virală și VHC este virusul replicativ
* Infectia cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA< 2000U/ml)
* Fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
* Puncție biopsie hepatică (PBH) *sau*
* Fibromax
* ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
* Transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare
* Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament)
* Creatinina serică: Insuficiența renală nu contraindică tratamentul ci impune o urmarire atentă.
* Albumina serică
* Bilirubina
* INR
* Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
* Ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT si sau IRM)
* Test de sarcină negativ pentru femeile la varsta fertila
* Documente medicale care sa ateste ciroza compensata (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte) : lipsa ascitei,encefalopatiei hepatice,icterului, HDS.

**B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina in dozele: 1000mg/ zi la greutate corporala < 75kg si 1200 mg/zi la pacientii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului**: 12 saptamani

**C.Monitorizarea tratamentului** :

* + In prima luna hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
	+ In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	+ Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou viremia cantitativa
	+ Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

**D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

* *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedectabil la sfarsitul tratamentului
* *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
* *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentuui dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

**E.Contraindicatii:**

* Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
* Cirozele hepatice cu noduli displazici
* Cirozele hepatice cu componenta etanolica daca pacientul nu este in abstinenta de cel putin 3 luni
* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

 **F.Prescriptori**

 Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

 **d) Tratamentul coinfectiei VHC-HIV**

**A.Criterii de includere:**

* pacientii cu fibroza severa F4 (ciroza hepatica) care au dubla infectie virala VHC și HIV
* Fibroza F4( Metavir) determinata prin:
* Punctie biopsie hepatica (PBH)*sau*
* Fibromax
* ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare.
* HIV RNA< 50 copii/ml sub terapie ARV de minim 3 luni, si compatibila ca interactiuni medicamentoase
* Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
* Hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua in considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renuntarea la Ribavirina (daca anemia se agraveaza sub tratament)
* Creatinina serica: Insuficienta renala nu contraindica tratamentul ci impune o urmarire atenta.
* Albumina serica
* Bilirubina
* INR
* Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
* Ecografia abdominal(diagnosticul diferential al nodulilor hepatici va impune si ecografia cu contrast, CT si sau IRM)
* Test de sarcina negativ pentru femeile la varsta fertila
* Test de droguri negative –urina sau ser
* Documente medicale care sa ateste ciroza compensata (Child-Pugh A- scor 5-6 puncte)(lipsa ascitei,encefalopatiei hepatice,icterului, HDS)

 **B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina in dozele: 1000mg/ zi la greutate corporala < 75kg si 1200 mg/zi la pacientii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului**: 12 saptamani

1. **Monitorizarea tratamentului** :
	* In prima luna hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
	* In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	* Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou ARN-VHC cantitativ
	* Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

 **D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

* *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedectabil la sfarsitul tratamentului
* *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
* *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentuui dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

 **E.Contraindicatii:**

* Pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie
* Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
* Cirozele hepatice cu noduli displazici
* Cirozele hepatice cu componenta etanolica daca pacientul nu este in abstinenta de cel putin 3 luni
* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.
1. **Atenționări speciale**
* Medicamente contraindicate in ARV in asociere cu (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum) + Dasabuvirum + Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI,
* La administrarea IP- Atazanavir sau Darunavir, nu se va mai asocia ritonavir.
* Expunerea la raltegravir creşte semnificativ (de 2 ori)
* Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori)
* Verificarea intregii asocieri de medicamentoase in ceea ce priveste interactiunile

**G.Prescriptori**

Medici din specialitatea boli infecțioase din centrele regionale HIV:București ( Institutul Matei Balș și Spitalul Victor Babeș), Brașov, Cluj, Craiova, Constanța, Iași,Tg.Mureș, Timișoara.

1. **Genotipul 1a (si eventual cazurile sporadice de genotip 4)**

Pentru genotipul 1a, se pastrează toate prevederile Genotipului 1b cu exceptia duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente + Ribavirina 1000mg sau 1200mg la pacientii sub sau respectiv peste 75 Kg) dar **durata tratamentului este de 24 de saptamani.**

Pentru genotipul 4, se păstrează prevederile genotipului 1b cu excepția Tratamentului ; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina 1000mg sau 1200mg la pacientii sub sau respectiv peste 75 Kg) cu **durata tratamentului de 24 de saptamani.**

Monitorizarea tratamentului este identica dar evaluarea finala (raspunsul viral) este la 24 saptamani. Raspunsul viral sustinut se evalueaza dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

1. **Pacienți cu recurență postransplant** **hepatic**

**1. Genotip 1**

**A.Criterii de includere:**

* pacienti transplantati cu Genotipul 1(1b sau 1a) cu viremie detectabila
* Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom

**B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente. Se asociaza Ribavirina in dozele: 600 pînă la 800 mg/zi.

**Durata tratamentului**: 24 saptamani

**C.Monitorizarea tratamentului** :

* + In prima luna hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei)
	+ Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidenţă) pentru asigurarea imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.
	+ In saptamana 24 -a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	+ Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou ARN-VHC cantitativ
	+ Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

**D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

* *Raspuns viral* la tratament: ARN\_VHC- nedectabil la sfarsitul tratamentului
* *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 24 saptamani de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
* *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentuui dar detectabil la 24 saptamani dupa terminarea tratamentului
1. **Contraindicatii:**
* Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte)
* Cirozele hepatice cu noduli displazici
* Cirozele hepatice cu componenta etanolica daca pacientul nu este in abstinenta de cel putin 3 luni (gama GT, Hemograma)
* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.
1. **Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele in care s-a efectuat transplantul hepatic.

**2.Cazuri sporadice de genotip 4**

Se păstrează prevederile genotipului 1 cu excepția Tratamentului ; schema terapeutică este (Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina 600 mg/zi pâna la 800mg/zi ) cu **durata tratamentului de 12 saptămâni** (genotip 4 fără ciroză**) sau 24 de saptamani (**genotip 4 cu ciroză compensată).

Monitorizarea tratamentului este identica dar evaluarea finala (raspunsul viral) este la 12 saptamâni sau 24 saptamani. Raspunsul viral sustinut se evalueaza dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

**III. Pacientii Genotipul 1 cu fibroza avansata (F3) si contraindicatii la interferon**

* + - 1. **Genotipul 1b.**

**A.Criterii de includere:**

* pacienti cu hepatita cronica HCV( naivi sau experimentati) care prezinta afectiuni ce contraindica tratamentul antiviral care contine interferon:
	+ depresie severa necontrolata medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflati sub tratament(diagnostice atestate de medici specialisti psihiatri)
	+ boli autoimmune: poliartrita reumatoida,lupus eritematos systemic,sd.Sjogren, dermatomiozita,polimiozita, vasculite simptomatice
	+ Diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicata constant crescuta : 2 determinari in ultimul an> 8%)
* Fibroza F3( Metavir) determinata prin:
* Punctie biopsie hepatica (PBH)*sau*
* Fibromax
* ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.).
* Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare
* Hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10mg/dl se va lua in considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renuntarea la Ribavirina (daca anemia se agraveaza sub tratament)
* Creatinina serica: Insuficienta renala nu contraindica tratamentul ci impune o urmarire atenta
* Alfa-fetoproteina . Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom
* Ecografia abdominala
* Test de sarcina negativ pentru femeile la varsta fertile

**B.Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente, Dasabuvirum 1 cpr dimineata si 1 cpr seara cu alimente.

**Durata tratamentului**: 12 saptamani

**C.Monitorizarea tratamentului** :

* + In saptamana 12-a se determina ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ
	+ Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului se determina din nou ARN-VHC cantitativ
	+ Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (ex : ascita, encefalopatia portală etc) cu sau fără creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor

**D. Criterii de evaluare a rezultatului medical:**

* *Raspuns viral* la tratament: ARN VHC- nedectabil la sfarsitul tratamentului
* *Raspuns viral sustinut*: ARN-VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului si la 12 saptamani de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

* *Esec terapeutic*: ARN-VHC detectabil la sfarsitul tratamentului
* *Recadere* ARN-VHC nedetectabil la sfarsitul tratamentuui dar detectabil la 12 saptamani dupa terminarea tratamentului

**E.Contraindicatii:**

* La pacienții care fac tratament cu următoarele medicamente iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:
* Substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor
* Inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)
* Inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan
* Inhibitor CYP2C8: gemfibrozil
* Medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F.Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie și boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara

**2. Genotipul 1a**

La pacientii cu fibroza avansata (F3) **Genotip1a** durata tratamentului este tot de 12 saptamani la schema terapeutică se adauga Ribavirina (1000mg la sub 75 kg sau 1200 mg la cei peste 75kg). Se pastreaza criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere,evaluarea raspunsului viral ca si la Genotipul 1b.

1. **Genotipul 4**

La pacientii cu fibroza avansata (F3) **Genotip 4** durata tratamentului este de 12 saptamani iar schema terapeutică este: Ombitasvirum+Paritaprevirum+Ritonavirum 2 cpr dimineata cu alimente + Ribavirina (1000mg la sub 75 kg sau 1200 mg la cei peste 75kg). Se pastreaza criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere,evaluarea raspunsului viral ca si la Genotipul 1b.”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.194 cod (B01AE07) DCI: Dabigatranum extexilatum, cu următorul cuprins:**

”DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

1. **Indicatii:**

Preventia primara a evenimentelor tromboembolice venoase la pacientii adulti care au suferit o interventie chirurgicala de protezare complete a genunchiului.

Această indicatie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificarii internationale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Criterii de includere:**

Toti pacientii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi si care nu se incadreaza in vreunul din criteriile de excludere.

1. **Criterii de excludere:**
* Hipersensibilitate la substanta activa
* Pacienti cu insuficienta renala severa (clearance la creatinina mai mic de 30 ml/min)
* Sangerari active, semnificative din punct de vedere clinic
* Pacienti cu insuficienta hepatica, cu transaminazele mai mari de cel putin 2 ori decat limita normal
* Greutate corporala mai mica de 50 kg, sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate
* Copii si adolescenti
* Sarcina si alaptarea
* Leziuni sau afectiuni ce constittuie un factor de risc important pentru sangerari majore. Acestea pot include: ulceratii gastrointestinale curente sau recente, prezenta a unei formatiuni tumorale maligne cu risc crescut de sangerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a maduvei vertebrale, interventii chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformatii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale
* Tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefractionate (HNF), heparine cu masa molecular mica, derivati heparinici, anticoagulante orale cu exceptia cazului specific in care se modifica tratamentul anticoagulant sau atunci cand HNF sunt administrate in dozele necesare pentru a mentine functional cateterul venos central sau cateterul arterial
* Tratament concomitant cu ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, dronedarona, tacrolimus, ritonavir
* Proteza valvulara cardiaca mecanica ce necesita tratament cu anticoagulante
* Administrare concomitenta de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs)
* Administrare concomitenta de rifampicina, carbamazepina sau fenitoina
1. **Tratament:**

**Doze:**

Doza recomandata este de 220 mg o data pe zi, administrate sub forma de 2 capsule de 110 mg, Tratamentul trebuie initiat cu o singura capsula de 110 mg administrata in interval de 1-4 ore de la finalizarea interventiei chirugicale si trebuie continuat cu 2 capsule o data pe zi, timp de 10 zile

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminua dozele la 75 mg, administrate la 1-4 ore de la finalizarea operatiei, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

* Pacienti cu insuficienta renala moderata (ClCr 30-50 ml/min)
* Pacienti cu varsta de peste 75 ani
* Pacienti ce primesc concomitant tratament cu verapamil, amiodarona, chinidina

**Monitorizarea tratamentului:**

* Evaluarea clearance-ului la creatinina. când se suspecteaza o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase, s.a.)
* Se vor urmari cu atentie eventualele semne de sangerare pe toata durata terapiei (valorile hemoglobinei si hematocritului).
1. **Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci cand apar sangerari, cu anemie si implicit scaderea hemoglobinei

1. **Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie si traumatologie”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 194, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.195 cod (B01A702) DCI: Apixabanum, cu următorul cuprins:**

”DCI: APIXABANUM

1. **Indicatii**

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacientii adulti care sunt supusi unei interventii chirurgicale de artroplastie ( protezare) a genunchiului.

Această indicatie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificarii internationale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Criterii de includere**

Toti pacientii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi si care nu se incadreaza in vreunul dintre criteriile de excludere.

1. **Criterii de excludere**
* Hipersensibilitate la substanta activa. Pacienti cu intolerant la galactoza, deficit de lactoza sau sindrom de malabsorbtie la glucoza- galactoza
* Pacienti cu insuficienta renala severa (clearance la creatinina < 15 ml/min)
* Insuficienta hepatica severa, cu ALT/AST> de 2 ori peste valorile normale sau bilirubina totala >1.5 ori peste valorile normale
* Pacienti cu boala hepatica asociata cu coagulopatie si risc de sangerare relevant clinic
* Sangerare activa, semnificativa clinic.
* Leziune sau afectiune, daca este considerata factor de risc semnificativ pentru o sangerare majora. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal present sau recent, prezenta tumorilor maligne cu risc crescut de sangerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, interventie chirurgicala recenta la nivelul creierului, maduvei vertebrale sau oftalmologica, hemoragie intracraniana recenta, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformatii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale.
* Tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefractionata (HNF), heparine cu greutate moleculara mica (enoxaparina, daltoparina), derivate de haparina (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc. ), cu exceptia situatiilor specifice in care se realizeaza schimbarea tratamentului anticoagulant sau in care se administreaza HNF in dozele necesare pentru a mentine deschis un cateter central venos sau arterial.
* Pacienti cu proteze valvulare cardiace
* Pacienti ce trebuie sa suporte o interventie chirurgicala, aflati sub tratament cu Eluquis, la acestia se intrerupe trtatamentul cu 24-48 ore inainte si se reia dupa interventie, atunci cand a fost stabilita o hemostaza adecvata
* Tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol si posaconazol si inhibitorii proteazei HIV (ritonavir)
* Asociere cu medicamente ce pot da sangerari grave: medicamente trombolitice, antagonisti ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopridogrel), dipiridamol, dextran si sulfinpirazona.
* Copii si adolescenti, sub 18 ani
* Sarcina si alaptare
1. **Tratament**

**Doze:**

Doza recomandata este de 2.5 mg administrate de 2 ori pe zi. Prima doza trebuie administrata la 12-24 ore dupa interventia chirurgicala. Reducerea acestui dozaj se practica la pacientii:

* Varsta peste 80 ani
* Greutate corporala mai mica de 60 kg
* Creatinina serica mai mare de 1,5 mg/dL

**Durata tratamentului:**

Durata tratamentului este de la 10 pana la 14 zile

**Monitorizarea tratamentului:**

Evaluarea clearance-ului la creatinina. când se suspecteaza o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase, s.a.)

1. **Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci cand apar sangerari, cu anemie severa. In caz de supradozaj se intrerupe administrarea medicamentului si se practica tratament cu plasma praospata congelata, carbune activat, hemostaza chirurgicala in ultima instant.

1. **Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.196 cod (J04AK05); DCI: Bedaquilinum, cu următorul cuprins:**

**”DCI Bedaquilinum**

**1.Indicații terapeutice:**

În asociere cu cel puțin alte trei medicamente antituberculoase care nu au fost folosite anterior sau cu sensibilitate dovedită, pentru tratamentul pacienților cu:

* Tuberculoza pulmonară MDR (multidrog rezistentă = rezistență asociată la izoniazidă și rifampicină), atunci când un tratament eficient nu poate fi astfel alcătuit din motive de rezistență sau tolerabilitate

**2.Diagnostic:**

Pacientii diagnosticati cu tuberculoză MDR pe baza rezultatului la antibiogramă extinsă, efectuată din culturi crescute pe medii solide Lowenstein Jensen sau lichide (MGIT960 sau Versatrek) conform criteriilor stabilite de Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei din România:

**3.Criterii de includere:**

1. Caz nou / retratament de tuberculoză la care antibiograma din cultura inițială arată rezistențe de tipul de mai sus (cel puțin la izoniazidă și rifampicină)
2. Orice caz de TB MDR care dezvoltă pe parcursul tratamentului reacții adverse, toleranță dificilă, adiționare de rezistențe astfel încât schema inițială să nu mai fie eficientă

**4.Criterii de excludere:**

1. Refuzul pacientului de a urma tratamentul cu bedaquilină după consiliere și informare adecvată despre beneficiile și riscurile tratamentului
2. Risc crescut de complicații cardiace (modificări pe electrocardiogramă de tip prelungire interval QTc peste 500ms, istoric personal si/sau familial de aritmii severe cardiace, boala cardiacă ischemică severă)
3. Tratament anterior cu bedaquilinum

**5.Tratament:**

*Doze***:** Tratamentul cu Bedaquilinum se initiaza in doze de 400 mg (4 comprimate de 100mg) p.o o data pe zi în primele 14 zile, apoi 200mg pe zi (2 comprimate de 100mg) po în doză unică de trei ori pe săptămână, în zile alternative, timp de 22 săptămâni.

*Durata : Tratamentul se administreaza pe durată de 24 de săptămani*

**Monitorizarea tratamentului :**

 Monitorizarea eficienței tratamentului se face confrom recomandărilor Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei pe criterii bacteriologice, clinice, radiologice

 Monitorizarea reacțiilor adverse se face prin:

* Teste hepatice (TGO, TGP) - lunar pe perioada administrării tratamentului
* Electrocardiograma se efectuează la începutul tratamentului, apoi la 2, 12 și 24 săptămâni de la inițierea tratamentulu

**Oprirea tratamentului cu Bedaquilinum**

1. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Bedaquilinum, contrar indicatiei medicale -
2. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Bedaquilinum in cazul oricărui eveniment advers sever atribuit bedaquilinei, apărut pe parcursul medicației

Oprirea anticipată a tratamentului cu bedaquilinum va face pacientul neeligibil pentru orice altă inițiere ulterioară a produsului, existând riscul de dezvoltare a rezistenței tulpinii de m tuberculosis la bedaquilinum

**6.Contraindicații**

*Absolute:*

1. Hipersensibilitate sau alergie severă la bedaquilinum
2. Copii sau persoane sub 18 ani, pentru care nu există studii de siguranță terapeutică
3. Femei însărcinate și care alăptează deoarece pot exista riscuri de afectare a fătului/sugarului

*Relative:*

 Se va evalua cu atenție beneficiul asocierii bedaquilinei la pacienții peste 65 ani, la pacienți cu afecțiuni hepatice sau renale sau asociere de infecție HIV / SIDA, întrucât la aceste categorii nu există studii de eficiență / siguranță

**7.Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris numai de către cele două Comisii MDR (de tuberculoză multidrog-rezistentă) din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie Prof. Dr. Marius Nasta și Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani - jud Neamț după discutarea cazurilor eligibile în cadrul ședințelor periodice ale acestora; cele două comisii MDR sunt desemnate de Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei pentru analiza cazurilor de multidrog rezistență.”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.197 cod (L01XC12); DCI: Brentuximab vedotin, cu următorul cuprins:**

**”DCI Brentuximab vedotin**

**1. Indicații terapeutice**

1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:

- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau

- după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe

medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.

1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractor.

**2. Diagnostic**

1. Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

În Limfomul Hodkin clasic, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD20 și CD 45 dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.

Pacientii diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeana de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

1. computer tomografie a gâtului, toracelui și abdomenului (procedură obligatorie)
2. tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET), pentru stadializare și evaluarea răspunsului
3. datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
4. hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
5. testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A)
6. stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
7. testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
8. chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
9. Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să

 confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

**3. Criterii de includere:**

1. Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA (transplant de celule stem autologe) sau după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu repreyintă o opțiune de tratament.
2. Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs).

**4. Criterii de excludere:**

1. Pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
2. Pacienții care prezintă dureri abdominale noi sau agravate (care pot fi sugestive pentru pancreatita acută).
3. Pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exmplu tuse, dispnee).
4. Pacienții care prezintă infecții grave și oportuniste.
5. Pacienții cu sindrom de liză tumorală (SLT).
6. Pacienții cu neuropatie periferică predominant senzorială și neuropatie motorie periferică.
7. Pacienții cu anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4 (timp de cel puțin o săptămână).
8. Pacienții cu neutropenie febrilă – febră de etiologie necunoscută, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor < 1,0 x 109/l , febră ≥ 38,5 0C.
9. Pacienții cu Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET).
10. Pacienții care au prezentat creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST).
11. Pacienții cu hiperglicemie, cu indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără antecedente de diabet zaharat.
12. Pacienții care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză.
13. Pacienții care urmează tratament concomitent cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp).
14. Pacienții care urmează tratament concomitent cu rifampicină (inductor enzimatic puternic al CYP3A4).
15. Pacienții care iau bleomicină.
16. Contraindicatii la Brentuximab vedotin.
17. Alergie sau intoleranță la Brentuximab vedotin.

**5. Tratament:**

**Doze**

1. **Doza inițială recomandată de Brentuximab vedotin**
	1. Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
	2. Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
	3. Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/ concentrația flaconului reconstituit (5mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
	4. Număr de flacoane necesare= doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10ml/flacon).
2. **Ajustări ale dozei**
	1. Doza trebuie administrate cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

a.1.se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN -1500/mm3; <

 LIN -1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1500 -1000/mm3; < 1,5 -1,0 x 109/l);

a.2. se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel inițial, apoi

 se reia tratamentul cu aceșași doză și schema dacă neutropenia are gradele 3 (< 1000 -500/mm3; < 1,0-0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l).

* 1. Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:

b.1. se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea

 reflexelor, fără pierderea funcției);

b.2. se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul initial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o data la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);

b.3. se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropeatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

**Monitorizarea tratamentului**

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham și care deși este a afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.

**Oprirea tratamentului cu Brentuximab vedotin**

1. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicatiei medicale
2. Decizie medicala de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute sau progresie in boala (lipsa raspuns)
3. Intreruperea definitivă dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

**6. Contraindicații**

* Hipersensibilitate la Brentuximab vedotin
* Administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

**7. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie si oncologie medicală cu aprobarea Comisiei de experti CNAS pentru implementarea Programului national de Oncologie –subcomisia de hematologie.”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198 cod (L01XE11); DCI: Pazopanib, cu următorul cuprins:**

**”DCI: PAZOPANIB**

**I. Indicații**:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi 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 indicatie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificarii internationale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**:

* 1. Sarcom de tesuturi moi (subtipuri selectate), aflat in stadiu avansat
	2. Tratament anterior chimioterapic pentru acesta indicatie sau dovada progresiei in decurs de 12 luni dupa terapie (neo) adjuvanta
	3. Vârstă > 18 ani
	4. Absența metastazelor cerebrale
	5. Hemoglobină ≥ 9 g/dl
	6. Număr absolut neutrofile ≥ 1.500/mm3
	7. Număr de trombocite ≥ 100.000 /mm3
	8. Bilirubina ≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
	9. AST și ALT ≤ 2,5 x LSVN
	10. Clearance creatinină ≥ 30 ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei ≤ 1,5 mg/dl
	11. Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
	12. Interval QTc normal (< 480 ms)
	13. FEvs normală.

**III. Criterii de excludere:**

* 1. 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), protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (*dermatofibrosarcoma protuberans*), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului
	2. Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
	3. ICC clasa III-IV NYHA
	4. Tulburări gastrointestinale severe
	5. Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
	6. Sarcină
	7. insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

**IV.Tratament**

Doza: 800 mg /zi p.o. (2compr film de 400 mg x1/zi)

**Criterii de reducere a dozei/ intrerupere definitiva a tratamentului**:

* 1. TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
	2. Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
	3. Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului
	4. Apariția pneumonitei interstițiale
	5. Apariția ICC
	6. Apariția QTc prelungit
	7. Microangiopatia trombotica - impune întreruperea definitivă a tratamentului
	8. Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

|  |  |
| --- | --- |
| **Valori ale testelor hepatice** | **Modificarea dozei** |
| Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN  | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale.  |
| Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN  | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.  |
| Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN  | Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.  |

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

**V. Monitorizarea tratamentului**: se va monitoriza imagistic progresia bolii la 3 luni, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc) Testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 si 9 dupa initierea tratamentului. Ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice.

**VI.Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.” **17. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199 cod (L01XE16); DCI: Crizotinibum, cu următorul cuprins:**

**„DCI: CRIZOTINIBUM**

**I. Indicații**

Tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (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
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
	+ Hb≥9g/dl, Leucocite≥3000/mm3, Neutrofile≥1500/mm3, Trombocite≥100.000mm3
	+ Probe hepatice: bilirubina totală≤1,5 ori valoarea limită superioară a normalului(LSN), Transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină <3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; Transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină<5 ori LSN daca există metastaze hepatice.
	+ Probe renale: clearance al creatininei >30ml/min(sau echivalent de creatinină serică).

**III.Criterii de excludere**

* insuficiență hepatică severă
* Hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

**IV.Tratament**

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se se impune pentru toxicitatile hematologice si non hematologice. Se pot utiliza două trepte: 200mgx2/zi sau doză unică 250mg/zi

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice , imagistice (CT, RMN) și biochimice, o dată la 3 luni.
* Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic,prin ECG,Radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

**VI.Întreruperea tratamentului**

* Insuficiență hepatică severă
* Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
* Pneumonită
* Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
* A doua recidiră de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică**.**

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant

 **VII.Prescriptori:**

Iniţierea 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 desemnaţi.”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200 cod (L01XE23); DCI: Dabrafenibum, cu următorul cuprins:**

**„DCI: DABRAFENIBUM**

1. **Indicații:**

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600

1. **Criterii de includere**
* Melanom malign avansat local si sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic si testat genetic pentru depistarea mutatiei BRAF V600 E sau K (prezenta)
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica incadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
* Functie hepatica adecvata
1. **Criterii de excludere**
* Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
* Pacienti in curs de radioterapie sau la mai putin de 2 saptamani de la incheierea acesteia
* Sindrom de alungire a intervalului QT
* Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
* Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariana sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decat aritmiile sinusale) in ultimele 24 de saptamani inainte de initierea tratamentului cu Dabrafenib
* Anomalii functionale valvulare cardiace (ecografie cardiaca) sau metastaze cardiac
* Pacienta insarcinata sau care alapteaza
* Alergie la excipientii Dabrafenib
1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutica:**

* hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), ECG (QTc)
* evaluare imagistica pentru certificarea stadiilor IIIC si IV (CT de regiune toracica nativ +substanta de contrast si CT abdomen nativ+substanta de contrast)

**Doze**

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

In caz de toxicitate dozele se pot reduce in urmatorul mod:

* + Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
	+ A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
	+ A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei in în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA)

* Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

* Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un

nivel doza la reluarea acestuia.

* Grad 4

 Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

\* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

1. **Monitorizarea tratamentului:**
* hemolecograma cu formula, ionograma (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), Fosfataza alcalina înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament
* ECG (QTc) (după primele 12 de saptamani de tratament si apoi din 12 in 12 saptamani
* consult dermatologic in saptamana 8 de tratament (pentru depistarea unui nou melanoma sau al altor forme de cancer cutanat) si ulterior control din 12 in 12 saptamani.
* Examen imagistic la 6 luni - CT de regiune toracica nativ +substanta de contrast si CT abdomen nativ+substanta de contrast
1. **Criterii de întrerupere a tratamentului**
* Decesul pacientului
* Progresia obiectiva a bolii (examene imagistice si clinice)
* Toxicitati inacceptabile
1. **Prescriptori:**

Iniţierea 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 desemnaţi.

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201 cod (L02BX03); DCI: Abirateronum, cu următorul cuprins:**

„**DCI:ABIRATERONUM**

1. **Indicația terapeutică**

În asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul **neoplasmului de prostata metastatic rezistent la castrare**, la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme chimioterapeutice pe bază de docetaxel

1. **CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT**
* adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic
* tratament anterior cu docetaxel pentru aceasta indicatie
* boala progresiva in timpul sau dupa finalizarea tratamentului cu docetaxel, definita astfel:
* criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): doua cresteri consecutive ale valorii PSA, **si/sau**
* boala progresiva evidenta imagistic la nivelul tesutului moale sau osos, cu sau fara progresie pe baza cresterii PSA
* deprivare androgenica - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai putin (≤2.0 nmol per litru)
* Functii medulara hemato-formatoare, hepatica si renala adecvate, inclusiv nivel de minim 3 g/dl pentru albumina serica
1. **CRITERII DE EXCLUDERE**
* Valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioara a valorilor normale (iar pentru pacientii care prezinta determinari secundare hepatice, mai mari de 5 ori fata de limita superioara a valorilor normale)
* Insuficienta hepatica severa, Insuficienta renala severa
* Hepatita virala activa sau simptomatica
* Hipertensiune arteriala necontrolabila
* Istoric de disfunctie adrenala sau hipofizara
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
1. **Tratament**

**Doze**

Doza recomandată este de **1000 mg ca doză unică zilnică** (patru comprimate de 250 mg)

* Se asociaza doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.
* Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
* NU se administreaza cu alimente (prezenta acestora creste expunerea sistemică la abirateron).
* Se administreaza la cel puţin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.
* Comprimatele se inghit întregi, cu apă.
* O doza omisa nu se reia, tratamentul continua in ziua urmatoare, cu doza uzuala zilnica.
* Intreruperea corticoterapiei trebuie efectuata lent, scazand doza progresiv.
* In cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.
1. **Monitorizarea tratamentului**:

*INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:*

* Hemoleucograma cu formula leucocitara,
* Transaminaze serice (GOT, GPT)
* Alte analize de biochimie (creatinina; uree; glicemie; ionograma serica – potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfataza alcalina, etc)
* PSA
* Examen sumar de urina
* Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
* Evaluare imagistica (ex CT torace, abdomen si pelvis, RMN, scintigrafie osoasa – daca nu au fost efectuate in ultimele 3 luni)

*LA FIECARE 2 SAPTAMANI:*

* Transaminazele serice – *in primele 3 luni de tratament*

*LUNAR*:

* Transaminaze serice (incepand cu luna 4)
* Tensiunea arteriala
* Potasemia serica (ionograma serica)
* Evaluarea retentiei-hidrosaline (efect secundar de tip mineralo-corticoid)
* Glicemia serica

*LA FIECARE 3 LUNI:*

* Testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical)
* PSA
* Evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen si pelvis, RMN)

*LA FIECARE 6 LUNI:*

* Scintigrafie osoasa
1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Abirateronum**
	* + - 1. **Cel putin 2 din cele 3 criterii de progresie:**
* ***Progresie radiologica***, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase
	+ Aparitia a minim 2 leziuni noi, osoase, la scintigrafia efectuata la 6 luni de la initierea tratamentului cu abirateronum
	+ Progresia la nivelul ganglionilor limfatici / alte leziuni de parti moi va fi in conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii – care trebuia sa aiba minim 15 mm in **axul scurt** pentru a putea fi considerata leziune tinta (masurabila); trebuie dovedita o crestere cu minim 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu in primele 12 saptamani de la initierea tratamentului) sau aparitia unor leziuni noi.
* ***Progresie clinica*** (simptomatologie evidenta care atesta evolutia bolii): fractura pe os patologic, cresterea intensitatii durerii (cresterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scala numerica: VPI, BPI-SF, etc), compresiune medulara, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea cresterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice, etc
* ***Progresia valorii PSA***: creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului
	+ - * 1. ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
				2. ***Decizia medicului***
				3. ***Dorinta pacientului*** de a întrerupe tratamentul;
1. **Presciptori:**

Iniţierea 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 desemnaţi.”

1. **După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202 cod (R03DX05); DCI: Omalizumabum, cu următorul cuprins:**

**”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 minim 12% și minim 200 mL (ideal 400 mL)
2. Variabilitatea PEF de minim 20% în minim 3 zile din 7 pe o durată de minim 2 săptămâni
3. Hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL)

**Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani (pentru 12-18 ani recomandările sunt similare; pentru 6-11 ani – protocol pediatrie; nu este indicat sub 6 ani)
2. Diagnostic de astm documentat de minim 1 an
3. Alergie IgE mediată confirmată prin istoric (consult alergologic) și una din (inclusiv în antecedente):
	1. test cutanat prick pozitiv la minim un aeroalergen peren
	2. IgE specifice prezente la minim un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator)
4. Management al astmului optimizat într-un centru de referință în astm sever cu durată de urmărire de minim 6 luni, care să includă:
	1. Tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză de minim 1000 mcg fluticazonă propionat sau echivalent[[1]](#footnote-1)\* în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minim 6 luni (tehnică inhalatorie și aderență la tratament)
	2. Asociere cu sau eșec documentat al asocierii cu antileucotrienă sau teofilină retard
	3. Excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeita granulomatoasă eozinofilică – sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC, etc.)
	4. Managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete)
5. Lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condițiile îndeplinirii criteriului 4.a. de mai sus):
	1. tratament cronic cu corticosteroid oral (echivalent prednison 10mg/zi sau mai mult timp de minim 6 luni)
	2. Minim 4 exacerbări severe în ultimul an care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minim 4 zile fiecare, documentate prin spitalizare continuă sau de zi sau prezentare la UPU/cameră de gardă

**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. O boală alternativă (vezi 4.c.)
4. Infecție respiratorie recentă (< 1 lună)
5. Sarcină sau alăptare
6. Necomplianță

**Tratament:**

**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 750-1200 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.

**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 re-evaluarea 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 parametrii cu valorile pre-existente tratamentului cu omalizumab:

* controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ
* frecvența exacerbărilor (ce include spitalizări de urgență, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici)
* spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației inclusiv omalizumab)
* monitorizarea PEF (este recomandată monitorizarea PEF minim matinală, minim 80% din zile)

 Pe baza acestor parametrii medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

* excelent (control complet al astmului)
* bun (ameliorare marcată a astmului)
* moderat (ameliorare evidentă dar limitată a astmului)
* slab (fără o modificare evidentă în controlul astmului)
* agravare (a astmului)

 Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții **cu răspuns excelent sau bun** al astmului 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**

1. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicatiei medicale
2. Decizie medicala de intrerupere a tratamentului cu Omalizumab in cazul intolerantei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți
* Sarcină datorita efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la varsta fertila se recomanda folosirea unei metode de contraceptie cu index Pearl <1.
* Alăptare

**Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.

Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere bold pe fond gri deschis – doza odată la 4 săptămâni

- caractere normale pe fond alb – doza odată la 2 săptămâni

- fond gri închis – nu se administrează.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IgE serice totale inițiale (UI/mL) | >40-50 kg | >50-60 kg | >60-70kg | >70-80kg | >80-90kg | >90-125kg | >125-150kg |
| ≥30-100 | **150** | **150** | **150** | **150** | **150** | **300** | **300** |
| >100-200 | **300** | **300** | **300** | **300** | **300** | **450** | **600** |
| >200-300 | **300** | **300** | **450** | **450** | **450** | **600** | 375 |
| >300-400 | **450** | **450** | **450** | **600** | **600** | 450 | 525 |
| >400-500 | **450** | **600** | **600** | 375 | 375 | 525 | 600 |
| >500-600 | **600** | **600** | 375 | 450 | 450 | 600 |  |
| >600-700 | **600** | 375 | 450 | 450 | 525 |  |  |
| >700-800 | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 |  |  |
| >800-900 | 375 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |
| >900-1000 | 450 | 525 | 600 |  |  |  |  |
| >1000-1100 | 450 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1100-1200 | 525 | 600 |  |  |  |  |  |
| >1200-1300 | 525 |  |  |  |  |  |  |
| >1300-1500 | 600 |  |  |  |  |  |  |

”

1. **Protocoalele corespunzătoare pozițiilor 3, 21, 22, 26 și 91 se abrogă.**

**Art. II. -** Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, direcţiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

**Art. III. -** Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

|  |  |
| --- | --- |
| **MINISTRUL SĂNĂTĂŢII****Nicolae BĂNICIOIU** |  **Preşedintele****Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate****Vasile CIURCHEA** |

1. Beclometazonă dipropionat CFC/HFA non-fină 2000 mcg, Budesonid 1600 mcg (1320 mcg ex-valvă), Beclometazonă dipropionat HFA ultra-fină 1000 mcg, Mometazonă furoat 800 mcg, Ciclesonid 640 mcg [↑](#footnote-ref-1)