

ORDIN Nr. 1373/1410/2018 din 26 octombrie 2018

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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII - Nr. 1.373

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE - Nr. 1.410

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 914 din 30 octombrie 2018

Văzând Referatul de aprobare nr. SP 12.588 din 26.10.2018 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 4.683 din 26.10.2018 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 4 alin. (3<sup>1</sup>) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

#### ART. I

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

#### ART. II

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

p. Ministrul sănătății,  
**Dan Dumitrescu,**  
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale  
de Asigurări de Sănătate,  
**Mihaela Ion**

ANEXĂ

### **MODIFICĂRI**

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

**1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 177 cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

"DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

INDICAȚII:

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operată;

- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);

- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

- Vârsta  $\geq$  1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;

- hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:  $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$ .

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.

- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatică la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafața corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafața corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus.

- Investigații imagistice (IRM):

- la fiecare 3 luni în primul an de tratament;
- la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;
- la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

#### 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

#### 8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

- 9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada luată - pacientul va fi tratat cu medicament în

cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și dacă pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.

II. Indicații: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de primă linie. (Evidență de categorie 1);

- creșterea în dimensiuni a angioliomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

- hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de Everolimus o dată pe zi.

- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de categorie 1)

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de Everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus.

- Investigații imagistice (CT sau RMN):
  - la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
  - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial.
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada luată - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și dacă pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea nefrologie și urologie.

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor."

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

"DCI ROMIPLOSTINUM

A. Adulți

I. Criterii de includere

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

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Tratament

- Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
  - doza inițială de romiplostim este de 1 μg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
  - calcularea dozei:

Doza inițială sau dozele ulterioare:	$\text{Greutatea}^* \text{ în kg} \times \text{Doza exprimată în } \mu\text{g/kg} = \text{Doza individuală a pacientului exprimată în } \mu\text{g}$
Volumul care trebuie administrat:	$\text{Doza în } \mu\text{g} \times 1 \text{ ml}/500 \mu\text{g} = \text{cantitatea în ml ce trebuie injectată}$
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu

	1 µg/kg de romiplostim.
	Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg
	Cantitatea corespunzătoare de Romiplstinum care trebuie injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml
* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 µg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

• ajustarea dozelor:

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/l$ ;
- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50 \times 10^9/l$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună;
- doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită;
- se ajustează doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/l$ )	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$ , tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg.

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub  $50 \times 10^9/l$  după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ( $200 \times 10^9/l$ ) și întreruperea tratamentului ( $400 \times 10^9/l$ ), conform raționamentului clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- necomplianța pacientului.

## V. Prescriptori:

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

### B. Copii cu vârsta de un an și peste

#### I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

#### II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ )	Doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ ) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în $\mu\text{g}/\text{kg}$					
	La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.					
	• La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.					
Dacă doza individuală a pacientului este $\geq 23 \mu\text{g}$	Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:					
	Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile	Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală
	125 $\mu\text{g}$	230 $\mu\text{g}$	+	0,44 ml	= 125 $\mu\text{g}$ în 0,25 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	250 $\mu\text{g}$	375 $\mu\text{g}$	+	0,72 ml	= 250 $\mu\text{g}$ în 0,5 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	500 $\mu\text{g}$	625 $\mu\text{g}$	+	1,2 ml	= 500 $\mu\text{g}$ în 1 ml	500 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Concentrația rezultată este 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ .					
	Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului ( $\mu\text{g}$ )/500 $\mu\text{g}/\text{ml}$					
	(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)					
Dacă doza individuală a pacientului este $< 23 \mu\text{g}$	Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.					
	Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:					
	Romiplastinum în flacon cu o singură	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți			Concentrația după diluare	

	utilizare	pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	
	125 µg	1,38 ml	125 µg/ml
	250 µg	2,25 ml	125 µg/ml
	500 µg	3,75 ml	125 µg/ml
	Concentrația rezultată este 125 µg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)		
Exemplu	În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 µg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 µg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml		

### Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/\text{l}$ )	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$ , tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg.

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub  $50 \times 10^9/\text{l}$  după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ( $200 \times 10^9/\text{l}$ ) și întreruperea tratamentului ( $400 \times 10^9/\text{l}$ ), conform raționamentului clinic.



#### IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;

3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;

4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

5. necomplianța pacientului.

#### V. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)."

**3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 211 cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

"DCI: LAPATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - neoplasm mamar

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

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

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

Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare in situ ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicația de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;

- pacienți care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;

- femei în postmenopauză;

- neoplasm de sân stadiul IV;

- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);

- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);

- scor ECOG 0- 2.

#### V. Criterii de excludere:

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficiență cardiacă simptomatică;
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### Atenționări

##### Au fost raportate:

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

• boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă;

• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;

• se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;

• diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;

• reacții cutanate grave;

• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv suc de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8, și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

#### Contraindicații:

• hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

#### VI. Tratament

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

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente.

Pacienții vârstnici: datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol la pacienți cu vârsta  $\geq$  65 de ani și  $<$  65 de ani.

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

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

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

#### Ajustări ale dozei

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

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);

- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;

- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;

- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;

- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);

- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

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

#### VII. Monitorizarea tratamentului:

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;

- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice prin examen biochimic;

- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS;

- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;

- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmaticice ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

#### VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnați."

**4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 225 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

## "DCI: ELTROMBOPAG

### A. Adulți

#### I. Indicația terapeutică

Eltrombopag este indicat pentru tratamentul adulților cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

#### II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

#### III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

#### IV. Tratament

##### Doze:

- dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului;

- scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite;

- se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar;

- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de un comprimat de 50 mg eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, thailandezi sau coreeni) poate fi necesară începerea tratamentului cu o doză mai mică, de 25 mg.

##### Administrare:

- se înghite comprimatul întreg, cu apă;

- cu 4 ore înainte de a lua eltrombopag și timp de 2 ore după ce se administrează eltrombopag nu se consumă nimic din următoarele:

- produse lactate, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată;

- lapte sau cocteiluri de lapte, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă;

- antiacide, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac;

- unele suplimente cu minerale și vitamine, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.

##### Ajustarea dozelor:

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi;

- trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere: eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform

necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

#### V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- control oftalmologic pentru cataractă;
  - hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic);
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină);
- la pacienții nesplectomizați trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

Periodicitate (ritmicitate stabilită de medic)

• Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și paraclinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant:

- control oftalmologic pentru cataractă;
  - hemoleucogramă completă (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sânge periferic) repetată la anumite intervale de timp;
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), feritină (sau sideremie și CTLF);
  - în caz de asociere interferon cu eltrombopag se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu eltrombopag;
- monitorizarea cardiacă.

#### VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu eltrombopag:

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi:

- funcția hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3 \times$  LSVN la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive; sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni; sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe; sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică;
- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

#### VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

#### B. Copii

##### I. Criterii de includere

Revolade este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârsta  $> 1$  an cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline).

##### II. Criterii de excludere:

- eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu PTI și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh  $\geq 5$ ), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă;

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite al pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

La majoritatea pacienților, creșteri măsurabile ale numărului de trombocite apar în 1 - 2 săptămâni.

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.

Doza inițială recomandată de eltrombopag:

- copii cu vârsta cuprinsă între 1 - 5 ani, 25 mg/zi;

- copii cu vârsta  $> 5$  ani, 50 mg/zi.

În cazul pacienților originari din Asia de Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi.

Administrare orală. Eltrombopag trebuie administrat cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu, fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc).

### IV. Monitorizarea și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ , necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. A nu se depăși o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic și testele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite, așa cum este prezentat în tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite, și frotiuri din sângele periferic.

Cea mai mică doză eficace pentru menținerea numărului de trombocite trebuie administrată conform indicațiilor clinice.

Tabelul 1 - Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu PTI

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
$< 50.000/\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru PTI în vederea

	menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
> 150.000/μl până la ≤ 250.000/μl	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250.000/μl	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este ≤ 100.000/μl, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Așteptați cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere este de 25 mg o dată pe zi. Cu toate acestea, la unii pacienți poate fi necesară o combinație de comprimate filmate de concentrații diferite în zile diferite.

#### V. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag de 75 mg o dată pe zi.

Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La întreruperea tratamentului este posibilă reapariția trombocitopeniei.

#### VI. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)."