

ORDIN Nr. 89/300/2018 din 25 ianuarie 2018

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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Nr. 89 din 25 ianuarie 2018

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 300 din 23 ianuarie 2018

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 112 din 6 februarie 2018

Văzând Referatul de aprobare nr. FB642/2018 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG207/23.01.2018 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și art. 4 alin. (3<sup>^</sup>1) 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. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

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

#### ART. I

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

iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

## ART. II

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

Ministrul sănătății,  
**Florian-Dorel Bodog**

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Laurențiu Teodor Mihai**

## ANEXĂ

### **MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI**

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

**1. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 15 cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM, punctul III "Criterii de evaluare a eficacității terapeutice", subpunctul 1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni".

**2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM, punctul I "Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2" și punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și vor avea următorul cuprins:**

"I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

.....  
III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**3. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 20 cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN), punctul IV "Criterii de evaluare a eficacității terapeutice", subpunctul 1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**4. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 23 cod (A028E): DCI EXENATIDUM, punctul III "Criterii de evaluare a eficacității terapeutice", subpunctul 1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**5. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 184 cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM, punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**6. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 185 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM, punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**7. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 186 cod (A10BD07): DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM), punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**8. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 187 cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg, punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției 193 cod (J05AX66): DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**"DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum**

**I. PACIENȚII CU FIBROZĂ 3 SAU 4 (CIROZĂ COMPENSATĂ)**

1. Criterii de includere

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

b) Pacienții cu F3 experimentați la tratamentul cu interferon

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

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

e) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (Tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase.)

f) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB [datorită riscului de reactivare a infecției virale B în cursul terapiei, pacienții cu infecție cronică sau «ocultă» VHB vor fi atent monitorizați în cursul terapiei cu OMV/PTV/R plus DSV și considerați pentru tratamentul concomitent al infecției virale B cu analogi nucleozidici, ETV sau TDF, în funcție de comportamentul viremic și biochimic (transaminaze)].

g) Pacienții cu hepatocarcinom (HCC)

- pacienții cu HCC tratat curativ (ablație, rezecție, TACE/TARE sau transplant) vor primi tratament antiviral la minimum 6 luni post-ablație sau rezecție și acesta va fi precedat de o examinare CT sau RMN dinamică cu contrast de înaltă calitate pentru excluderea recidivei tumorale;

- pacienții cu HCC aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic vor fi tratați antiviral în scopul completării terapiei și obținerii RVS înainte de transplant;

h) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ în stadii precoce, cu rată de recidivă redusă (conform literaturii de specialitate), după evaluarea imagistică și acordul specialistului oncolog.

2. Evaluarea preterapeutică

A. Evaluări obligatorii

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- fibromax.

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax este discordant față de datele clinice, biologice, imagistice și endoscopice ale pacientului se va practica PBH.

Medicul prescriptor poate iniția tratamentul antiviral la pacienții cu fibroză severă (F4-ciroză hepatică compensată), atașând în documentul-sursă (foaie de observație) și dosarul pacientului toată documentația doveditoare a stadiului fibrozei (scor APRI, Fibroscan etc.), rezultatul investigațiilor imagistice (configurația, structura nodulară la ecografie sau CT, RMN) sau prezența hipertensiunii portale (ecografie: parametrii vasculari, splenomegalie; endoscopic: varice esofagiene/gastrice, gastropatia portal hipertensivă).

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax la pacienții naivi/pretratați/tratați anterior cu interferon este discordant față de datele din antecedente, medicul curant va documenta și va lua în calcul scorul Fibromax cel mai mare, în funcție de care va decide atitudinea terapeutică.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție  $\geq 15$  UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

B. Alte evaluări biologice și imagistice pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

- a) transaminazele serice (ALT, AST);
- b) hemograma;
- c) albumina serică;
- d) bilirubina;
- e) timpul de protrombină (INR);

f) alfa-fetoproteină; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului;

- g) creatinina serică;
- h) ecografia abdominală (Suspiciunea de HCC impune completarea investigației ecografice cu CT și/sau RMN cu substanță de contrast.);
- i) endoscopia digestivă superioară.

NOTĂ:

Investigațiile prevăzute la lit. a) - i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4), pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC și pentru monitorizare.

C. Evaluarea existenței co-infecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali.

D. Evaluarea existenței co-infecției HIV (anticorpi anti-HIV - dacă există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică.

E. Inventarierea comorbidităților extrahepatice (pulmonare, cardiace, renale etc.) - medicul curant gastroenterolog sau specialist în boli infecțioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicală/consult interdisciplinar în foaia de observație) și/sau revizuirea medicației aferente comorbidităților identificate medicului de specialitate ce tratează afecțiunile asociate, înainte de inițierea terapiei antivirale, precum și pe parcursul monitorizării terapiei antivirale, dacă este cazul.

F. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produsului și site-urile dedicate.)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor: ascita sau/și hidrotorax, peritonita bacteriană spontană, sindrom hepato-renal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică - documentate medical, în prezent sau în antecedente);

b) cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă postprocedură;

c) afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ;

d) contraindicațiile medicamentoase: vezi rezumatul caracteristicilor produsului DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum.

4. Tratament

DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr. dimineața

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara

5. Durata tratamentului: 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei: ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfârșitul celei de a 12-a săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului virusologic susținut (RVS): ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sângerare variceală, dezvoltarea HCC.

#### 7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral susținut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub  $< 15$  UI/ml, dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

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

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC.

#### 8. Prescriptori

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

### II. Pacienții cu hepatita cronică virală C stadiul F2

#### 1. Criterii de includere:

Pacienții cu F2 naivi și experimentați terapeutic și următoarele afecțiuni asociate/concomitente:

- a) crioglobulinemie mixtă;
- b) boală renală asociată infecției VHC (glomerulo-nefrită membrano-proliferativă);
- c) limfom cu celule B nonHodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate înregistra o exacerbare a replicării virale C;
- d) hemofilie;
- e) talasemie majoră;
- f) hepatocarcinom - pacienții pot fi tratați dacă au indicație de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE fără semne de recurență (CT/IRM cu substanță de contrast) la 6 luni de la procedură.

#### 2. Evaluarea preterapeutică

##### A. Evaluări obligatorii

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
  - puncție biopsie hepatică (PBH) sau
  - fibromax;
- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC pentru a documenta că pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detecție), efectuată prin tehnici cu LLD  $\geq 15$  UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

B. Alte evaluări biologice și imagistice pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

- a) transaminazele serice (ALT, AST);
- b) hemograma;
- c) teste funcționale hepatice: albumina, bilirubina, GGT, fosfataza alcalină;

d) alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului;

e) creatinina serică;

f) ecografie abdominală;

g) timpul de protrombină (INR).

C. Evaluarea existenței co-infecției HIV (anticorpi anti-HIV - dacă există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică.

D. Evaluarea existenței co-infecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali.

E. Inventarierea altor comorbidități extrahepatice decât cele menționate la pct. 1 lit. a) - e) (pulmonare, cardiace, renale etc.) - medicul curant gastroenterolog sau specialist în boli infecțioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicală/consult interdisciplinar în foaia de observație) și/sau revizuirea medicației aferente comorbidităților identificate medicului de specialitate ce tratează afecțiunile asociate, înainte de inițierea terapiei antivirale, precum și pe parcursul monitorizării terapiei antivirale, dacă este cazul.

F. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produsului și site-urile dedicate)

3. Criterii de excludere/contraindicații

a) cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni post-procedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă postprocedură;

b) afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ;

c) contraindicațiile medicamentoase: vezi rezumatul caracteristicilor produsului DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum.

4. Tratament

DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr. dimineața

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara

5. Durata tratamentului: 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

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

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei: ALT, AST, ARN VHC la sfârșitul celei de a 12-a săptămâni de tratament

Evaluarea răspunsului virusologic susținut (RVS): ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral susținut (RVS): ARN-VHC nedectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia



b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub  $< 15$  UI/ml, dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

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

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC.

## 8. Prescriptori

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

### III. Personalul medical

#### 1. Criterii de includere

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

#### 2. Evaluare preterapeutică

##### A. Evaluări obligatorii

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- fibromax;

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC pentru a documenta că pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detecție), efectuată prin tehnici cu LLD  $\geq 15$  UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

B. Alte evaluări biologice și imagistice [investigațiile prevăzute la lit. a) - i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC și pentru monitorizare] pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

a) transaminazele serice (ALT, AST);

b) hemograma;

c) albumina serică;

d) bilirubina;

e) timpul de protrombina (INR);

f) alfafetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului;

g) creatinina serică;

h) ecografia abdominală (Suspiciunea de HCC impune completarea investigației ecografice cu CT și/sau RMN cu substanță de contrast.);

i) endoscopia digestivă superioară la pacienții cu F3-F4.

C. Evaluarea existenței co-infecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali.

D. Evaluarea existenței coinfecției HIV (anticorpi anti-HIV - dacă există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică.

E. Inventarierea comorbidităților extrahepatice (pulmonare, cardiace, renale etc.) - medicul curant gastroenterolog sau specialist în boli infecțioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicală/consult interdisciplinar în foaia de observație) și/sau revizuirea medicației aferente comorbidităților identificate medicului de specialitate ce tratează afecțiunile asociate, înainte de inițierea terapiei antivirale, precum și pe parcursul monitorizării terapiei antivirale, dacă este cazul.

F. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produsului și site-urile dedicate)

### 3. Criterii de excludere/contraindicații

a) ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor: ascită sau/și hidrotorax, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică - documentate medical, în prezent sau în antecedente);

b) cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni postprocedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă postprocedură;

c) afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ;

d) contraindicațiile medicamentoase: vezi rezumatul caracteristicilor produsului DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum.

### 4. Tratament

- DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr. dimineața

- DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara

5. Durata tratamentului: 12 săptămâni

### 6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei: ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfârșitul celei de a 12-a săptămâni de tratament

Evaluarea răspunsului virusologic susținut (RVS): ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sângerare variceală, dezvoltarea HCC.

### 7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral susținut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub < 15 UI/ml, dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

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

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC.

## 8. Prescriptori

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

### IV. Pacienți cu insuficiență renală cronică

#### 1. Criterii de includere

Pacienții aflați în dializă cronică, pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min la 1,73 m<sup>2</sup>, creatinina mai mare de 2 mg/dL), cu fibroză F2-F3-F4 (ciroză compensată)

#### 2. Evaluarea preterapeutică

##### A. Evaluări obligatorii

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- puncție biopsie hepatică (PBH) sau
- fibromax.

Atunci când rezultatul evaluării prin Fibromax este discordant față de datele clinice, biologice, imagistice și endoscopice ale pacientului se va practica PBH.

Medicul prescriptor poate iniția tratamentul antiviral la pacienții cu fibroză severă (F4 - ciroza hepatică compensată) atașând în documentul-sursă (foaie de observație) și dosarul pacientului, toată documentația doveditoare a fibrozei avansate (scor APRI, Fibroscan etc.), rezultatul investigațiilor imagistice (configurația, structura nodulară la ecografie sau CT, RMN) sau prezența hipertensiunii portale (ecografie: parametrii vasculari, splenomegalie; endoscopic: varice esofagiene/gastrice, gastropatia portal hipertensivă).

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC pentru a documenta că pacientul este viremic (ARN VHC peste limita de detecție), efectuată prin tehnici cu LLD  $\geq$  15 UI/ml; tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC.

B. Alte evaluări biologice și imagistice [investigațiile prevăzute la lit. a) - i) sunt obligatorii la pacienții cu ciroză (F4) pentru calcularea scorului Child-Pugh, evaluarea funcției renale, a riscului de sângerare variceală sau excluderea HCC și pentru monitorizare] pe care medicul curant le consideră necesare, fără a fi toate obligatorii, în vederea diagnosticului pozitiv și diferențial și stadializarea afecțiunii, cum ar fi:

a) transaminazele serice (ALT, AST);

b) hemograma;

c) albumina serică;

d) bilirubina;

e) timpul de protrombină (INR);

f) alfa-fetoproteină; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului;

g) creatinina serică;

h) ecografia abdominală (Suspiciunea de HCC impune completarea investigației ecografice cu CT și/sau RMN cu substanță de contrast.);

i) endoscopia digestivă superioară la pacienții cu F3-F4.

C. Evaluarea existenței coinfecției cu VHB; testul de screening este AgHBs; în cazul pacienților AgHBs pozitivi, investigația va fi completată cu AgHBe/anti-HBe, ADN VHB și Ac anti-VHD IgG/totali.

D. Evaluarea existenței coinfecției HIV (anticorpi anti-HIV - când există suspiciunea); pacienții cu coinfecție VHC-HIV vor fi referați centrelor de boli infecțioase HIV/SIDA pentru evaluare completă și decizie terapeutică.

E. Inventarierea altor comorbidități extrahepatice decât insuficiența renală cronică (pulmonare, cardiace etc.) - medicul curant gastroenterolog sau specialist în boli infecțioase va solicita acordul (referat medic specialist/scrisoare medicală/consult interdisciplinar în foaia de observație) și/sau revizuirea medicației aferente comorbidităților identificate medicului de specialitate ce tratează afecțiunile asociate, înainte de inițierea terapiei antivirale, precum și pe parcursul monitorizării terapiei antivirale, dacă este cazul.

F. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului și site-urile dedicate)

### 3. Criterii de excludere/contraindicații

a) ciroza hepatică decompensată (definită prin scorul Child-Pugh > 6 puncte sau prezența complicațiilor: ascita sau/și hidrotorax, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică - documentate medical, în prezent sau în antecedente)

b) cancerul hepatic fără indicație terapeutică cu potențial curativ (transplant, rezecție, ablație) și hepatocarcinomul tratat prin rezecție, ablație sau TACE/TARE la mai puțin de 6 luni postprocedură sau în prezența criteriilor imagistice (CT/RMN) care demonstrează răspuns incomplet sau recidivă postprocedură;

c) afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ;

d) contraindicațiile medicamentoase: vezi rezumatul caracteristicilor produsului DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) și DCI Dasabuvirum

### 4. Tratament

DCI combinații (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr. dimineața

DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineața și 1 cpr. seara

5. Durata tratamentului: 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la sfârșitul terapiei: ALT, AST, scorul Child (F4). ARN VHC la sfârșitul celei de-a 12-a săptămâni de tratament

Evaluarea răspunsului virusologic susținut (RVS): ARN VHC la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Pacienții cu ciroză (F4) vor fi monitorizați la fiecare 6 luni pentru diagnosticul eventual al decompensării, evaluarea riscului de sângerare variceală, dezvoltarea HCC.

### 7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns viral susținut (RVS): ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la încheierea acestuia

b) Răspuns tardiv: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului cu valori sub < 15 UI/ml, dar nedetectabil la 12 săptămâni de la încheierea tratamentului

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

d) Recădere: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și detectabil la 12 săptămâni de la încheierea acestuia, indiferent de valoarea ARN-VHC.

#### 8. Prescriptori

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

**10. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 203 cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM, punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**11. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 204 cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM, punctul III "Criterii de evaluare a eficacității terapeutice", subpunctul 1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

"1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**12. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 209 cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM, punctul II. "Criterii de includere", litera E "Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"E. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- numărul absolut de neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ;
- numărul de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/L$ ;
- aspartat aminotransferază (AST)  $\leq 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST  $\leq 5 \times$  limita superioară a valorilor normale);

- alanin-aminotransferază (ALT)  $\leq 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, ALT  $\leq 5 \times$  limita superioară a valorilor normale);

- bilirubina totală  $\leq 1,5 \times$  limita superioară a valorilor normale;

- clearance creatinină  $> 50 \text{ ml/min.}$ ;

- magneziu, calciu, potasiu seric: valori controlabile prin tratament specific pentru a fi inclus în tratament".

**13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției 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), boală inoperabilă sau boală recidivată locoregional

III. Indicațiile tratamentului cu Lapatinib în neoplasmul glandei mamare:

Lapatinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces\*) (supraexpresie HER2), în următoarele situații:

- în asociere cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic, progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antraciclone și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic;

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

-----

\*) Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de scorul 3+, determinat imunohistochimic (IHC), sau de amplificarea genică evaluată prin tehnici moleculare de hibridizare: CISH/FISH/SISH. Statusul HER2 trebuie determinat prin aceste metode precise și validate.

IV. Criterii de includere:

- paciente aflate în post-menopauză, cu boală care prezintă receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - indicația de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;

- paciente tratate anterior cu Trastuzumab și chimioterapie (cel puțin taxani și antraciclone) - indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;

- neoplasm al glandei mamare metastatic, inoperabil sau recidivat locoregional cu supraexpresie HER2 (vezi mai sus definiția);

- leziuni măsurabile sau nu, conform criteriilor RECIST;

- pentru indicația de asociație cu inhibitori de aromatază, la paciente netratate anterior, instituirea tratamentului cu Lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu inhibitori de aromatază a încetat cu cel puțin 1 an înainte; de asemenea, pentru aceeași indicație, instituirea tratamentului cu Lapatinib este permisă numai dacă terapia adjuvantă cu Trastuzumab a încetat cu cel puțin 1 an înainte;

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

- status de performanță ECOG 0-2.

V. Criterii de excludere:

- 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.

#### NOTĂ:

Terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă.

#### Atenționări:

Au fost raportate:

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

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

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

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

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

- reacții cutanate grave;

- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, Lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

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

#### Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

#### VI. Tratament

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

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-ului produsului.

Doza recomandată de capecitabină este de 2.000 mg/m<sup>2</sup> și zi, administrată în 2 prize, la 12 ore distanță, în zilele 1 - 14 dintr-un ciclu de 21 de zile. Capecitabina trebuie administrată în timpul mesei sau în primele 30 de minute după masă.

Pentru inhibitorul de aromatază trebuie consultate informațiile complete de prescriere.

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

Pacienții vârstnici: Datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii Lapatinib + Letrozol între pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani și  $< 65$  ani.

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

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

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

Ajustări ale dozei:

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

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea tratamentului, în doză mai mică;

- 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 se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea re apare, se reduce doza;

- dacă 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/PET-CT;

- înainte de începerea tratamentului și apoi periodic - determinarea toxicității hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);

- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);

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

- identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;

- depistarea modificărilor FEVs;

- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu).

VIII. Prescriptori



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

**14. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 220 cod (L014AE): DCI FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ, capitolul "Tratament", litera a) "tratament cu nintedanibum" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"a) tratament cu Nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp. a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

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

**15. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 244 cod (A10BD08): DCI COMBINAȚII (VILDAGLIPTIN+ METFORMIN), punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."

**16. La protocolul terapeutic corespunzător poziției 246 cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTIN + DAPAGLIFLOZINUM), punctul III "Monitorizarea tratamentului" se modifică și va avea următorul cuprins:**

"III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni."