ORDIN Nr. 773/484 din 30 iunie 2014

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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008\*)

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII

Nr. 773 din 30 iunie 2014

CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 484 din 1 iulie 2014

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 489 bis din 1 iulie 2014

\*) Ordinul nr. 773/484/2014 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 489 din 1 iulie 2014 şi este reprodus şi în acest număr bis.

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 4.872/2014 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică şi nr. DG 1.128 din 1 iulie 2014 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. 27.395/2014, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. 39.808/2014,

având în vedere dispoziţiile art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând 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 şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 4 alin. (3^1) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi al 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 şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

**1. Poziţia nr. 47 cod (CI01I) se modifică şi va avea următorul cuprins:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|NR. ANEXĂ| COD | TIP| DENUMIRE |

| | PROTOCOL| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| "1.| 47 | CI01I | DCI| Sildenafilum, Bosentanum, Ambrisentanum" |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**2. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47 cod (CI01I) se modifică conform anexei nr. 1.**

**3. După poziţia nr. 167 se introduc 16 noi poziţii, poziţiile nr. 168 - 183, conform anexelor nr. 2 - 17.**

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

Anexele nr. 1 - 17 fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. IV

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

p. Ministrul sănătăţii,

**Francisk Iulian Chiriac,**

secretar de stat

p. Preşedintele Casei Naţionale

de Asigurări de Sănătate,

**Vasile Ciurchea**

ANEXA 1

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47, cod (CI01I), DCI SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM**

DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM

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.

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.

- se estimează un număr de aproximativ 15 bolnavi cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară secundară, operabili şi care necesită tratament vasodilatator de pregătire a patului vascular şi un număr de aproximativ 10 pacienţi care necesită tratament timp îndelungat;

- durata tratamentului este de 8 - 9 luni: 2 - 3 luni preoperator şi 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamică la 6 luni postoperator;

- în cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatice: terapie pe toată durata vieţii; estimăm un număr de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durată nelimitată;

- 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 recomandă a fi făcute în următoarele centre:

- Institutul de Boli Cardiovasculare şi Transplant Tg. Mureş - Clinica Cardiologie Pediatrică: Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel

- Centrul Inimii Cluj-Napoca - Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Secţia Cardiologie Pediatrică: Dr. Simona Oprita

- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii «Louis Turcanu» Timişoara: Conf. Dr. Gabriela Dor

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

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 60 pacienţi cu Sildenafilum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală cu Bosentanum, finanţaţi anual în total 75 pacienţi sub terapie cu Sildenafil.

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

Din totalul de 100 pacienţi adulţi trataţi estimăm un număr de 25 pacienţi cu Bosentanum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual, în total 40 pacienţi adulţi sub terapie cu Bosentanum.

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

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual.

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

Medicamentul poate fi prescris de către una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului Naţional de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului Naţional de Boli Rare, în 4 centre importante medicale din ţară: Bucureşti, Iaşi, Cluj şi Timişoara.

**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:** medici din specialitatea pneumologie

ANEXA 2

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 168, cod (N03AX17), DCI STIRIPENTOLUM**

**INDICAŢII:**

**Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam şi valproat, ca terapie adjuvantă la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam şi valproat.**

**1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:**

• Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam şi valproat.

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:**

• Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.

• Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante

• Insuficienţă hepatică şi/sau renală

**3. Doze şi mod de administrare:**

• Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.

• Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de 3 zile, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam şi valproat.

• Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.

• Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS.

• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.

• Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.

• Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

• Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.

**4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse**

• Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni.

• Funcţia hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

**5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

- Clobazam: s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam

- Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

• Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4

• La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.

• Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.

• Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).

• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)

- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.

- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

• Asocieri care impun prudenţă

- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

- Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam

• Formula plicului are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

**6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referinţă.

• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol

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

• Lipsa eficacităţii clinice

• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii

• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

**8. Reluare tratament (condiţii):** Urmând criteriile prezentului protocol

**9. Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie şi neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii

ANEXA 3

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169, cod (H01CB05), DCI PASIREOTIDUM**

**Indicaţia:**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boală Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat.

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

**I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:**

Pacienţi adulţi (>/= 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:

- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie)

- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

**II. Boala Cushing activă** este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuţie centripetă a adipozităţii, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncţie erectilă la bărbaţi, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.).

- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puţin două măsurători).

- Pierderea ritmului circadian de secreţie al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar şi/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. şi nocturn, ora 23:00).

- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 µg/dl (50 nmol/l).

- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului.

- Testul de inhibiţie cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortizolului plasmatic peste 50% din valoarea iniţială.

- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.

- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

**Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.**

**III. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare** (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c).

- Enzimele hepatice: TGO, TGP.

- Ecografia de colecist.

- Consultul cardiologic şi EKG.

- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

**IV. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:**

- Pacienţi cu boală Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală.

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum**

- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi.

- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

**VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum**

**1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum**, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic

- Măsurarea cortizolului urinar liber/plasmatic. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

**2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament**, prin:

- Examen clinic

- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic

- Dozarea ACTH

- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)

**VII. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:**

**1. Monitorizarea metabolismului glucozei:**

- Monitorizarea glicemiei a jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.

**2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:**

- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi.

- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

**3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**

Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

**4. Riscul de litiază biliară:** ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

**5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boală Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

**VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii

- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)

- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament

- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

**IX. Prescriptori:** Medicii din specialitatea endocrinologie.

ANEXA 4

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01BB06), DCI CLOFARABINUM**

**Indicaţie**

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii şi adolescenţii cu vârste </= 21 ani la momentul diagnosticului iniţial care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puţin două regimuri anterioare şi pentru care nu există o altă opţiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

**Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Copii şi adolescenţi:

Doza recomandată este de 52 mg/m2 de suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.

Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN >/= ,75 x 109/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor. Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienţii care prezintă toxicitate semnificativă

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:

• Hemoleucograma completă şi numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.

• Funcţia renală şi hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ şi după tratament. Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creştere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.

• Statusul funcţiei respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor şi greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum şi imediat după încheierea ei.

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

La pacienţii la care nu apare o ameliorare hematologică şi/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile şi riscurile potenţiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

**Criterii de excludere din tratament**

• Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

• Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul şi după tratamentul cu clofarabină

• La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viaţa în pericol

**Prescriptori:** medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate

ANEXA 5

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01BB07), DCI NELARABINUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:** leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) şi limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

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

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

Doze

Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.

- Doza recomandată de nelarabină pentru adulţi este de 1500 mg/m2 administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 şi 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.

- Doza recomandată de nelarabină pentru copii şi adolescenţi (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/m2 administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienţii cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare

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

Ajustarea dozelor

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).

Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.

Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.

Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.

Perioada de tratament

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie observaţi atent pentru orice semne sau simptome de **toxicitate neurologică**.

**Hemoleucograma**, inclusiv **numărul trombocitelor** trebuie monitorizate regulat.

Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu **insuficienţă renală** trebuie atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice.

Se recomandă **hidratare intravenoasă** conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu risc de sindrom de liză tumorală.

**V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

Eficienţa terapiei se evaluează până la apariţia unui răspuns complet (numărul de blaşti la nivel medular </= 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau până la apariţia unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

**VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VII. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate

ANEXA 6

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01BC08), DCI DECITABINUM**

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Pacienţi adulţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie, fără comorbidităţi cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic)

**Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.

insuficienţă cardiacă congestivă severă

boală cardiacă instabilă clinic

**Doze şi mod de administrare**

Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

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

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament

- Mielosupresia şi reacţiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia şi neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum şi reluarea acestuia după stabilizarea reacţiilor adverse

- Monitorizarea funcţiei hepatice şi renale

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

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

**CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creştere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament şi trebuie avute în vedere opţiuni terapeutice alternative la decitabină

**Prescriptori**

Medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate

ANEXA 7

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01CX01), DCI TRABECTEDINUM**

**Indicaţii terapeutice**

Trabectedinum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcom de ţesuturi moi aflat în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienţi cu liposarcom şi leiomiosarcom.

Trabectedinum, în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacientelor cu cancer ovarian sensibil la compuşi de platină, cu episoade de recădere.

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Pentru a indica oportunitatea tratamentului cu trabectedinum este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- Numărul absolut de neutrofile (NAN) - 1.500/mm3

- Numărul trombocitelor - 100.000/mm3

- Bilirubina - limita superioară a valorilor normale (LSVN)

- Fosfataza alcalină - 2,5 x LSVN (dacă creşterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamil transpeptidazei (GGT)).

- Albumina - 25 g/l.

- Alanin aminotransferaza (ALT) şi aspartat aminotransferaza (AST) - 2,5 x LSVN

- Clearance-ul creatininei - 30 ml/min (în monoterapie), concentraţia plasmatică a creatininei - 1,5 mg/dl (- 132,6 µmol/l) sau clearance-ul creatininei - 60 ml/min (tratament asociat)

- Creatin fosfokinaza (CPK) - 2,5 x LSVN

- Hemoglobina - 9 g/l.

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

**Doze**

Pentru tratamentul sarcomului de ţesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m2 suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile de tratament.

În tratamentul cancerului ovarian, trabectedinum este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durata de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m2, imediat după DLP 30 mg/m2. Pentru a reduce la minimum riscul de apariţie a reacţiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza iniţială este administrată cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacţie adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră.

Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi, de exemplu 20 mg dexametazonă intravenos cu 30 de minute înainte de administrarea DLP (în asociere terapeutică) sau trabectedinum (în monoterapie); aceasta nu este numai o măsură profilactică antiemetică dar pare să furnizeze şi efecte hepatoprotectoare. Dacă este nevoie, pot fi administrate anti-emetice suplimentare.

Trebuie administrată aceeaşi doză în toate ciclurile de tratament, în condiţiile în care nu se observă toxicitate de gradul 3 - 4 iar pacientul îndeplineşte criteriile pentru reluarea tratamentului.

Ajustările de doză în timpul tratamentului

Înainte de reluarea tratamentului, pacienţii trebuie să îndeplinească de oportunitate pentru includere în tratament.

În cazul în care, oricând în perioada dintre ciclurile de tratament, apare oricare din următoarele evenimente, doza trebuie redusă la o valoare inferioară, pentru următoarele cicluri de tratament:

- Neutropenia < 500/mm3, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecţie

- Trombocitopenie < 25.000/mm3

- Creşterea bilirubinei > LSVN şi/sau fosfataza alcalină > 2,5 x LSVN

- O creştere a aminotransferazelor (AST sau ALT) > 2,5 x LSVN (monoterapie) sau > 5 x LSVN (tratament asociat), care nu a revenit până în ziua 21

- Orice alte reacţii adverse de gradul 3 şi 4 (precum greaţă, vărsături, oboseală)

Odată ce s-a operat o reducere a dozei determinată de toxicitate, nu se recomandă creşterea dozei pentru ciclurile următoare. Dacă oricare dintre aceste reacţii toxice reapar în ciclurile următoare la un pacient care înregistrează beneficii clinice, doza poate fi redusă în mod suplimentar.

În caz de toxicitate hematologică pot fi administraţi factori de stimulare a liniilor celulare.

Durata tratamentului

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

Monitorizarea suplimentară a parametrilor hematologici bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK trebuie să se facă săptămânal în cursul primelor două cicluri de tratament şi cel puţin o dată între ciclurile de tratament, pentru cele următoare

Criteriile de oportunitate a tratamentului cu trabectedinum trebuie să fie îndeplinite şi înainte de reluarea fiecărui ciclu de tratament. În caz contrar, tratamentul trebuie amânat cu cel mult 3 săptămâni, până când criteriile sunt îndeplinite.

**CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.

- Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

- Alăptare

- Asocierea cu vaccinul febrei galbene

- lipsa de răspuns terapeutic

**Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate

ANEXA 8

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174, cod (L01XC10), DCI OFATUMUMAB**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:** Leucemie limfocitară cronică

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- Pacienţi cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la fludarabină şi alemtuzumab;

- Vârsta > 18 ani;

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

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

Premedicaţie

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu ofatumumab, pacienţilor li se va administra premedicaţie conform următoarei scheme de administrare:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Numărul | Doza de | Doza de analgezic | Doza de |

| perfuziei | corticosteroid | | antihistaminic |

| (doza) | intravenos | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1 (300 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|

| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 2 (2000 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|

| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 - 8 | Echivalent cu | Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|

| (2000 mg) | 0 - 100 mg | 1000 mg paracetamol| cetirizină |

| | prednisolon\*a) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 9 (2000 mg) | Echivalent cu 100 mg| Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|

| | prednisolon | 1000 mg paracetamol| cetirizină |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 10 - 12 | Echivalent cu | Echivalent cu | Echivalent cu 10 mg|

| (2000 mg) | 50 - 100 mg | 1000 mg paracetamol| cetirizină |

| | prednisolon\*b) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| \*a) Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse severe, |

| doza poate fi redusă la decizia medicului. |

| \*b) Dacă a noua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse severe, |

| doza poate fi redusă la decizia medicului. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Doze

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

Prima şi a doua perfuzie

Viteza iniţială de perfuzie pentru prima şi a doua administrare de ofatumumab trebuie să fie de 12 ml/oră. În timpul perfuziei viteza trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 200 ml/oră.

Perfuziile ulterioare

Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacţii adverse la medicament (RAM) severe asociate, perfuziile rămase pot fi iniţiate la o viteză de 25 ml/oră care trebuie dublată la fiecare 30 de minute până la maximum 400 ml/oră.

Mod de administrare

Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare. Soluţia diluată pentru perfuzie trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.

Ajustarea dozelor şi reiniţierea tratamentului

Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.

• În cazul unor reacţii adverse uşoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei.

Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

• În cazul unei reacţii adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

Este necesară **monitorizarea atentă a pacientului în timpul perfuziei**; reacţiile adverse asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei sau la întreruperea perfuziei.

Deoarece ofatumumab se leagă de toate limfocitele CD-20-pozitiv (maligne şi non-maligne), **hemoleucograma completă şi numărătoarea trombocitelor** se vor efectua periodic în timpul tratamentului cu ofatumumab şi mai frecvent la pacienţii care dezvoltă citopenii.

Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor care prezintă **factori de risc pentru apariţia sindromului de liză tumorală** [masă tumorală mare, concentraţii crescute de celule circulante (>/= 25000/mm3), hipovolemie, insuficienţă renală, concentraţii crescute ale acidului uric înainte de tratament şi concentraţii crescute ale lactatdehidrogenazei].

Diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Ofatumumab care raportează apariţia de novo sau modificarea **semnelor şi simptomelor neurologice** preexistente.

Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru **semne de infecţie cu virusul hepatitic B (VHB**) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc înainte de iniţierea tratamentului cu Ofatumumab.

În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), trebuie consultaţi medici cu experienţă în monitorizarea hepatitei B cu privire la supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB. Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie monitorizaţi pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab şi timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

Pacienţii cu antecedente de **boală cardiacă** trebuie monitorizaţi atent.

Pacienţii care prezintă **dureri abdominale**, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluaţi şi se va iniţia tratament adecvat.

**V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

Evaluarea eficacităţii terapeutice se face prin aprecierea evoluţiei componentelor criteriilor de răspuns conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group (NCIWG). Acestea includ îmbunătăţiri asociate simptomelor constituţionale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

**VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

**Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.

În caz de **reacţii severe în timpul perfuziei**, administrarea ofatumumab trebuie întreruptă imediat şi se va iniţia tratament simptomatic.

Dacă se suspicionează diagnosticul de **leucoencefalopatia multifocală progresivă**, se va întrerupe administrarea ofatumumab şi se va avea în vedere consultarea pacientului de către un medic neurolog.

**La pacienţii la care s-a reactivat hepatita B** în timpul tratamentului cu ofatumumab, ofatumumab şi orice chimioterapie concomitentă trebuie întreruptă imediat, şi administrat tratament adecvat. Reînceperea administrării ofatumumab în cazul pacienţilor fără semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experienţă în monitorizarea hepatitei B.

Se va întrerupe administrarea Ofatumumab la pacienţii care prezintă **aritmii cardiace grave** sau care pun viaţa pacientului în pericol.

**VII. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

ANEXA 9

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175, cod (L01XE06), DCI DASATINIB**

**I. Indicaţii terapeutice**

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:

• nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).

• cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.

• cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.

**II. Doze, durata tratamentului**

• Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral

• Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

• La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)

• Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii

• Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

**III. Conduită terapeutică în funcţie de răspuns şi urmărire tratament**

Conduita terapeutică conform recomandărilor ELN 2013\*1):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Linia de | Eveniment | ITK, doza standard\*2) |Transplant|

| tratament | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Faza cronică** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | **Imatinib**| **Dasatinib**| **Nilotinib**| |

| | | 400 mg/ | 100 mg/ | 300 mg/de| |

| | | o dată | o dată | două ori | |

| | | pe zi | pe zi | pe zi | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Prima linie** | Iniţiere | **X** | **X** | **X** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Linia** | Intoleranţă la | Oricare alt ITK cu indicaţie | |

| **a doua** | primul ITK | pentru prima linie de | |

| | | tratament | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Eşec la | **Imatinib** | | **X** | **X**\*3) | |

| | prima |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | linie de | **Dasatinib**| | | **X**\*3) | |

| | tratament|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | cu | **Nilotinib**| | **X** | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Linia** | Intoleranţă la sau | Oricare alt ITK rămas | **X** |

| **a treia** | eşec la doi ITK | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Oricare** | Mutaţia T315I | | | | **X** |

| **linie de** | | | | | |

| **tratament** | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **Faza accelerată sau blastică** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **La pacienţi** | Iniţiere cu | **X**\*4) | **X**\*5) | | |

| **nou** | | | | | |

| **dignosticaţi**| | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Fără răspuns optim, | | | | **X** |

| | faza blastică | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| **La pacienţi** | | Oricare alt ITK | **X** |

| **trataţi cu** | | | |

| **ITK** | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*1) Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

\*2) Alegerea ITK (inhibitor de tirozin kinaza) în funcţie de tolerabilitate, siguranţă şi caracteristicile pacientului (vârstă şi comorbidităţi).

\*3) Doza este de 400 mg de două ori pe zi, după eşec la prima linie de tratament.

\*4) Doza este de 400 mg de două ori pe zi.

\*5) Doza este de 70 mg de două ori pe zi sau 140 mg o dată pe zi.

Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013\*1) pentru toţi pacienţii (faza cronică, faza accelerată şi faza blastică):

1. la terapia de linia întâi cu oricare dintre inhibitorii de tirozin kinază

2. la terapia de linia a doua în caz de intoleranţă

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Timp | Răspuns optim | Atenţionare | Eşec |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| La | | - Risc înalt | |

| diagnostic | | - ACA/Ph + rute | |

| | | majore | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% | Fără RHC |

| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |

| | Ph+ </= 35% (RCyP) | Ph+ 36 - 95% | Ph+ > 95% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 luni | BCR-ABLSI </= 1% | BCR-ABLSI 1 - 10% | BCR-ABLSI > 10% |

| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |

| | Ph+ 0% (RCyC) | Ph+ 1% - 35% | Ph+ > 35% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 12 luni | BCR-ABLSI </= 0,1% | BCR-ABLSI 0,1 - 1% | BCR-ABLSI > 1% |

| | (RMM) | | şi/sau |

| | | | Ph+ > 0% |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| După | RMM sau mai bun | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)| Pierderea RHC |

| 12 luni, în| | | Pierderea RCyC |

| orice | | | Pierderea RMM |

| moment | | | confirmată în două |

| | | | teste consecutive |

| | | | dintre care unul |

| | | | >/= 1% |

| | | | Mutaţii ACA/Ph+ |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

RHC - Răspuns hematologic complet

RCyC - Răspuns citogenetic complet

RCyP - Răspuns citogenetic parţial

RMM - Răspuns molecular major

ACA - anomalii cromozomiale adiţionale

SI - BCR-ABL pe Scala Internaţională

Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013\*1) la terapia de linia a doua în caz de eşec la imatinib:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Timp | Răspuns optim | Atenţionare | Eşec |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| La | | Fără RHC | |

| diagnostic | | Pierderea RHC la | |

| | | imatinib | |

| | | Lipsa RCy la prima | |

| | | linie de inhibitori | |

| | | de tirozin kinază | |

| | | Risc înalt | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% | Fără RHC |

| | şi/sau | şi/sau | sau |

| | Ph+ < 65% | Ph+ 65 - 95% | Ph+ > 95% |

| | | | sau |

| | | | mutaţii noi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6 luni | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI </= 10% | BCR-ABLSI > 10% |

| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |

| | Ph+ < 35% (RCyP) | Ph+ 35% - 65% | Ph+ > 65% |

| | | | şi/sau |

| | | | mutaţii noi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 12 luni | BCR-ABLSI < 1% | BCR-ABLSI 1 - 10% | BCR-ABLSI > 10% |

| | şi/sau | şi/sau | şi/sau |

| | Ph+ 0 (RCyC) | Ph+ 1 - 35% | Ph+ > 35% |

| | | | şi/sau |

| | | | mutaţii noi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| După | RMM | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)| Pierderea RHC |

| 12 luni, în| sau mai bun | sau | sau a RCyC |

| orice | | BCR-ABLSI > 0,1% | sau a RCyP |

| moment | | | Pierderea RMM |

| | | | confirmată în două |

| | | | teste consecutive |

| | | | dintre care unul |

| | | | >/= 1% |

| | | | Mutaţii noi ACA/Ph+ |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

RHC - Răspuns hematologic complet

RCyC - Răspuns citogenetic complet

RCyP - Răspuns citogenetic parţial

RMM - Răspuns molecular major

ACA - anomalii cromozomiale adiţionale

SI - BCR-ABL pe Scala Internaţională

**IV. Contraindicaţii** - Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**V. Prescriptori:** iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

ANEXA 10

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 176, cod (L01XE08), DCI NILOTINIB**

**I. Indicaţie**

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

**II. Stadializarea afecţiunii**

Fază cronică

- blaşti < 15% în sânge periferic şi în măduva hematopoietică

- bazofile < 20% în sânge periferic

- trombocite > 100 x 109/l

Fază accelerată

- blaşti >/= 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică

- blaşti plus promielocite >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaşti)

- bazofile >/= 20% în sânge periferic

- trombocite < 100 x 109/l (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaşti >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau

- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)

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

Diagnostic confirmat de Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,

- LGC cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară care a inclus imatinib.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Doze

Doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),

- 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

Ajustări sau modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei ca urmare a apariţiei manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de leucemia deja existentă (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| LGC în fază cronică, | NAN\*) < 1,0 x 109/l| 1. Tratamentul cu Nilotinib |

| recent diagnosticată, | şi/sau numărul de | trebuie întrerupt şi |

| în cazul administrării| trombocite | hemoleucograma trebuie |

| dozei de 300 mg de | < 50 x 109/l | monitorizată. |

| două ori pe zi şi LGC | | 2. Tratamentul trebuie reluat |

| care prezintă | | în decurs de 2 săptămâni după |

| rezistenţă sau | | ce NAN > 1,0 x 109/l şi/sau |

| intoleranţă la | | numărul de trombocite |

| imatinib, în fază | | > 50 x 109/l. |

| cronică în cazul | | 3. Dacă valorile |

| administrării dozei de| | hemoleucogramei rămân scăzute, |

| 400 mg de două ori pe | | poate fi necesară reducerea |

| zi | | dozei la 400 mg o dată pe zi. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| CML care prezintă | NAN\*) < 0,5 x 109/l| 1. Tratamentul cu Nilotinib |

| rezistenţă sau | şi/sau numărul de | trebuie întrerupt şi |

| intoleranţă la | trombocite | hemoleucograma trebuie |

| imatinib în cazul | < 10 x 109/l | monitorizată. |

| administrării dozei de| | 2. Tratamentul trebuie reluat |

| 400 mg de două ori pe | | în decurs de 2 săptămâni după |

| zi | | ce NAN > 1,0 x 109/l şi/sau |

| | | numărul de trombocite |

| | | > 20 x 109/l. |

| | | 3. Dacă valorile |

| | | hemoleucogramei rămân scăzute, |

| | | poate fi necesară reducerea |

| | | dozei la 400 mg o dată pe zi. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) NAN = numărul absolut de neutrofile

Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic, trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

Creşteri ale valorilor lipazemiei: În cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

Creşteri ale valorilor bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice: În cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obţinerii şi confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni

Valori:

- Număr trombocite: < 450 x 109/l

- Număr leucocite: < 10 x 109/l

- Diferenţial: lipsa granulocitelor imature şi < 5% bazofile

- Splină nepalpabilă

Definiţii ale Răspunsurilor Citogenetic şi Molecular

- Complet: lipsa Ph+

- Parţial: Ph+ 1 - 35%

- Minor: Ph+ 36 - 65%

- Minim: Ph+ 66 - 95%

- Lipsă: Ph+ > 95%

Răspunsul citogenetic complet este echivalent cu detectarea unui nivel < 1% BCR-ABL utilizând Scala Internaţională

Răspuns molecular major: BCR-ABL </= 0,1%

Răspuns molecular profund (RM4.0): BCR-ABL </= 0,01%

Răspuns molecular 4,5 (RM4.5) BCR-ABL </= 0,0032%

Răspunsul molecular se evaluează la intervale de 3 luni;

**Obiectivul tratamentului în LGC este obţinerea răspunsului terapeutic optim conform recomandărilor ELN 2013.**

**Definiţie răspuns optim:**

- La 3 luni după diagnostic: BCR-ABL </= 10% sau Ph+ < 35%

- La 6 luni după diagnostic: BCR-ABL < 1%, şi/sau Ph + 0%

- La 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 </= 0, 1%,

- În orice moment ulterior: BCR-ABL1 </= 0, 1%

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Eşec terapeutic

- Definire eşec terapeutic conform ghidului ELN 2013:

- la 3 luni după diagnostic: Fără RHC, şi/sau Ph+ > 95%

- la 6 luni după diagnostic: BCR-ABL1 > 10%, şi/sau Ph + > 35%

- la 12 luni după diagnostic: BCR-ABL1 > 1%, şi/sau Ph + > 0

- la 18 luni după diagnostic: pierderea RCC, pierderea confirmată a MMR\*), apariţia mutaţiilor, anomalii clonale cromozomiale AAC/Ph +

------------

\*) măsurat prin 2 evaluări consecutive ale nivelului BCR-ABL

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

ANEXA 11

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177, cod (L01XE10), DCI EVEROLIMUS**

**INDICAŢII:**

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

**1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:**

• Pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenţie terapeutică, dar care nu pot fi supuşi intervenţiei

• Prezenţa a cel puţin 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)

• Creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale

• Vârsta >/= 1 an

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

• Pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată.

• Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

**3. Doze şi mod de administrare:**

• Doza iniţială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;

• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184

• Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml;

• Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate;

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţi cu suprafaţă corporală stabilă.

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

• Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii adulţi cu ASCG.

**4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse**

• Pentru reacţii 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 concentraţie disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

**5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.

• Concentraţiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

**6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

• Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus

• Investigaţii 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 eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM)

• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii

• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

8. **Reluare tratament (condiţii):** Urmând criteriile prezentului protocol

9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie (adulţi), cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

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

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

**1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:**

• Pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenţie 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 prima linie. (Evidenţă de Categorie 1);

• Creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

• Evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale;

**2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

• Pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

• Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

**3. Doze şi mod de administrare:**

• Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.

• Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR. (Evidenţă de Categorie 1)

**4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse**

• Pentru reacţii 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 concentraţie disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

**5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

**6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

• Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus;

• Investigaţii imagistice (CT sau RMN):

- La fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu Everolimus;

- RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul iniţial;

• Evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale;

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

• Lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN)

• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii

• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

8. **Reluare tratament (condiţii):** Urmând criteriile prezentului protocol

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

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

ANEXA 12

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 178, cod (L01XE18), DCI RUXOLITINIBUM**

**I. Indicaţie**

Mielofibroza primară (cunoscută şi sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică), Mielofibroza secundară: mielofibrozei post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.

**II. Criterii de diagnostic**

**Mielofibroza primară**

Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008:

• Criterii majore (obligatorii):

- Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică

- Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloida

- Prezenţa JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

• Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)

- Leucoeritroblastoza

- Creşterea nivelului seric al LDH

- Anemie

- Splenomegalie palpabilă

**Mielofibroza secundară post Policitemie Vera şi post Trombocitemie Esenţială**

Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)

**Post PV**

Criterii necesare (obligatorii):

• Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS

• Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4)

• Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive

• Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic

• Splenomegalie evolutivă

• Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febră de origine necunoscută

**Post TE**

**Criterii necesare (obligatorii):**

• Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS

• Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5)

• Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal

• Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic

• Splenomegalie evolutivă

• Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febră de origine necunoscută

• Valori crescute ale LDH

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

Ruxolitinib este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi (> 18 ani) cu mielofibroză primară şi secundară.

**IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doze**

Doza iniţială

Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100000/mm3 şi 200000/mm3, şi de 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200000/mm3. Există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm3 şi < 100000/mm3. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.

**Ajustările dozei**

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm3 sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm3. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mm3, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

Doza iniţială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

**Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.**

Cu toate acestea, tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Se recomandă ca, la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceştia menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Înainte de iniţierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Hemograma completă, inclusiv numărarea separată a leucocitelor, trebuie monitorizate la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicaţiilor clinice.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Sarcina şi alăptarea.

După 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului.

Dacă se menţine o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei)

Eşec terapeutic, fără ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

ANEXA 13

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 179, cod (CI01I), DCI BOSENTANUM**

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi**, mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

**I. Criterii de includere**

**1.** Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| **CRITERIU** | **SUBCRITERIU** | **SCOR** |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Afectare | Edem al degetelor | 2 |

| cutanată |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| | Sclerodactilie | 4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Leziuni | Ulceraţii digitale | 2 |

| digitale |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| prezente | Cicatrici stelate | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Telangiectazii | Prezente | 2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Anomalii ale | La examenul capilaroscopic prezenţa megacapilarelor | 2 |

| capilarelor | sau scăderea certă a densităţii anselor capilare, | |

| patului unghial| eventual cu dezorganizarea arhitecturii reţelei | |

| | capilare | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Afectare | Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel | 2 |

| pulmonară | puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie | |

| | interstiţială difuză documentată prin tomografie | |

| | pulmonară sau prin scăderea capacităţii vitale < 60% | |

| | din valoarea prezisă | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Fenomen Raynaud| prezent | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| Anticorpi | Ac anti-centromer | 3 |

| specifici | Ac anti-topoizomerază I (Scl-70) | |

| | Ac anti-ARN-polimerază III | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

| **Scor Total** | | **Scor** |

| | | **>/= 9**|

| | | **= ScS**|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|

**2.** Prezenţa unui Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

**3.** Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**4.** Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

**II. Contraindicaţii.**

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh

• Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului

• Utilizarea concomitentă a ciclosporinei

• Sarcină

• Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure

**III. Schema terapeutică**

Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

**IV. Monitorizarea eficacităţii**

Endpoint primar:

• reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament

• tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

• ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%

• ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.)

**V. Monitorizarea efectelor adverse**

Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.

**SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII**

**Evaluarea ulceraţiilor**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|Mână | |Dimensiuni|Durere|Denudare|Cicatrice/|Calcificări|Data |

|dreaptă| | | | |Detritus | |apariţiei|

| | | | | |necrotic | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget I | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget II | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget III| | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget IV | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget V | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|Mână | Deget I | | | | | | |

|stângă |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget II | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget III| | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget IV | | | | | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Deget V | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

\*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

**Evaluarea calităţii vieţii**

HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)

**Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Fără nici o| Cu | Cu mare | NU |

| | dificultate| dificultate| dificultate| pot |

| | (0) | (1) | (2) | (3) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv| | | | |

| să vă încheiaţi la şireturi? | | | | |

| - Vă spălaţi pe cap? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **RIDICARE** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă ridicaţi de pe un scaun | | | | |

| obişnuit? | | | | |

| - Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi | | | | |

| din pat? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **MÂNCAT** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - tăiaţi carne? | | | | |

| - Ridicaţi ceaşca sau paharul | | | | |

| plin la gură? | | | | |

| - Deschideţi o cutie nouă de | | | | |

| lapte? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **MERS** | | | | |

| Aţi putut să: | | | | |

| - Vă plimbaţi în aer liber pe | | | | |

| teren plat? | | | | |

| - Urcaţi cinci trepte? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

Baston Dispozitive folosite pentru îmbrăcat

(cîrlig de nasturi, Cursor pentru fermoar,

încălţător cu mâner lung)

Cadru ajutător pentru mers Ustensile special adaptate

Cârje Scaun special adaptat

Scaun cu rotile Altul (specificaţi)

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Îmbrăcare Mâncat

Ridicare Mers

**Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Fără nici o| Cu | Cu mare | NU |

| | dificultate| dificultate| dificultate| pot |

| | (0) | (1) | (2) | (3) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **IGIENA PERSONALĂ** | | | | |

| **Aţi putut să:** | | | | |

| - vă spălaţi şi să vă ştergeţi | | | | |

| pe corp? | | | | |

| - faceţi o baie în cadă? | | | | |

| - vă aşezaţi şi să ridicaţi | | | | |

| capacul de pe WC? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **ÎNTINDERE** | | | | |

| **Aţi putut să:** | | | | |

| - vă întindeţi şi să coborâţi un| | | | |

| obiect de 2,5 kg (cum ar fi un | | | | |

| pachet de zahăr) aflat deasupra | | | | |

| capului? | | | | |

| - vă aplecaţi să adunaţi haine | | | | |

| de pe jos? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **APUCAREA UNOR OBIECTE** | | | | |

| **Aţi putut să:** | | | | |

| - deschideţi portierele maşinii?| | | | |

| - deschideţi borcane deja | | | | |

| desfăcute? | | | | |

| - deschideţi şi să închideţi | | | | |

| robinetul? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

| **ACTIVITĂŢI** | | | | |

| **Aţi putut să:** | | | | |

| - Faceţi drumuri scurte, ca de | | | | |

| exemplu să mergeţi la | | | | |

| cumpărături, la poştă sau să | | | | |

| cumpăraţi ziarul? | | | | |

| - Vă urcaţi şi să coborâţi din | | | | |

| maşină? | | | | |

| - Faceţi diverse treburi în | | | | |

| gospodărie cum ar fi folosirea | | | | |

| aspiratorului sau grădinăritul? | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

**Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:**

Colac de WC încălţat Cadă de baie cu bară de sprijin

Dispozitiv/scaun special Dispozitive cu mâner lung pentru apucat

montat în cadă

Desfăcător de borcane Dispozitive cu mâner lung pentru a vă

(pentru borcane deja desfăcute) spăla pe corp

Altul

**Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală Apucarea şi desfacerea unor obiecte

Întindere Cumpărături şi treburi gospodăreşti

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ............................................. limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?

Nu interferă ............................................. limitare severă

Data .................... Semnătură

pacient .................

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Evaluare | Valoarea iniţială| Data evaluării iniţiale| Valoarea actuală|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| HAQ-DI | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| VAS Raynaud | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| VAS ulceraţii | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**Prescriptori**

**Medici din specialitatea reumatologie**

ANEXA 14

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 180, cod (C02KX02), DCI TAFAMIDIS**

**Indicaţii:**

tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţi adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

**Posologie şi monitorizare:**

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doze: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare, se recomandă prudenţă.

**Grupe speciale de pacienţi:**

**1. Copii şi adolescenţi:** nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii şi adolescenţi.

**2. Vârstnici:** datele la pacienţi vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii vârstnici (>/= 65 ani).

**3. Femeile aflate la vârsta fertilă** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

**PRESCRIERE:**

Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după stabilirea cu certitudine a diagnosticului de **polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţi adulţi**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

ANEXA 15

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181, cod (B02BX04), DCI ROMIPLOSTINUM**

**CRITERII DE INCLUDERE**

Romiplostim este considerat tratament de linia a doua la pacienţii adulţi cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) splenectomizaţi, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) precum şi la pacienţii adulţi cu PTI la care splenectomia este contraindicată în cazul imposibilităţii practicării splenectomiei.

**CRITERII DE EXCLUDERE**

- Insuficienţa hepatică

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**DOZE**

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

Doza iniţială

Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.

Calcularea dozei

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Doza iniţială | Greutatea\*) în kg x Doza exprimată în µg/kg = |

| sau dozele | Doza individuală a pacientului în exprimată µg |

| ulterioare: | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Volumul care | 1 ml |

| trebuie | Doza în µg x ------ = Cantitatea în ml ce trebuie |

| administrat: | 500 µg injectată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Exemplu: | Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu |

| | 1 µg/kg de romiplostim. |

| | Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg |

| | Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată =|

| | 1 ml |

| | 75 µg x ------ = 0,15 ml |

| | 500 µg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| \*) La iniţierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie |

| folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se |

| bazează numai pe modificările numărului de trombocite şi se fac cu creşteri |

| de câte 1 µg/kg (vezi tabelul de mai jos). |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite >/= 50 x 109/l. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (>/= 50 x 109/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.

Ajustaţi doza după cum urmează:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Numărul | Acţiune |

| trombocitelor | |

| (x 109/l) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 150 timp de | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg |

| 2 săptămâni | |

| consecutive | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală |

| | a numărului trombocitelor |

| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 109/l, |

| | tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 109/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 109/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 109/l), conform raţionamentului clinic.

**CRITERII DE 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 creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).

2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică

4. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

5. necomplianţa pacientului

**PRESCRIPTORI :** medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului

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

ANEXA 16

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182, cod (A16AX07), DCI SAPROPTERINUM**

**Criterii de includere:**

- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

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

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

FCU

Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterina la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.

Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)**

Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere >/= 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).

**Criterii de excludere**

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Prescriptori:** medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

ANEXA 17

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 183, cod (A16AX07), DCI PLERIXAFOR**

**Indicaţie**

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

**Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

• Efecte hematologice

- Hiperleucocitoză

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x 109/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- Trombocitopenie

Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.

• Reacţii alergice

Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Reacţii vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.

• Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.

• Sodiu

Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Prescriptori:** medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

---------------