

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  
**CABINET PREȘEDINTE**

**ORDIN nr. 14 din 13.01.2020.**

pentru modificarea și completarea anexei nr.1 la Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 141/2017 privind aprobarea formularelor specifice pentru verificarea respectării criteriilor de eligibilitate aferente protocoalelor terapeutice pentru medicamentele notate cu (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>1</sup> $\Omega$  și (\*\*)<sup>1</sup> $\beta$  în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin HG nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare și a metodologiei de transmitere a acestora în platforma informatică din asigurările de sănătate

Având în vedere:

- Referatul de aprobare nr. DG .....45/10.01.2020 al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate;
- art. 56 și art. 278 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 5 alin. (1) pct. 25 - 27, art. 8, art. 18 pct. 17 și art. 37 din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare;
- Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare;
- Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare;

În temeiul dispozițiilor:

- art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emite următorul

**ORDIN**

**Art. I.** – Anexa nr. 1 la Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 141/2017 privind aprobarea formularelor specifice pentru verificarea respectării criteriilor de eligibilitate aferente protocoalelor terapeutice pentru medicamentele notate cu (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>1</sup> $\Omega$  și (\*\*)<sup>1</sup> $\beta$  în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul

programele naționale de sănătate, aprobată prin HG nr. 720/2008, cu modificările ulterioare și a metodologiei de transmitere a acestora în platforma informatică din asigurările de sănătate, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.151 și 151 bis din 28 februarie 2017, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. În tabel, după poziția 124, se introduce o nouă poziție, poziția 125, cu următorul cuprins:

| Nr. crt. | Cod formular specific | DCI/afecțiune                                 |
|----------|-----------------------|---|
| 125      | L01XE10-TNE           | EVEROLIMUS (AFINITOR) – tumori neuroendocrine |

2. Formularele specifice corespunzătoare pozițiilor nr. 75, 76, 94, 99, 115, 118, 120 se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1 - 7 la prezentul ordin.
3. După formularul specific corespunzător poziției 124 se introduce un nou formular specific corespunzător poziției 125, prevăzut în anexa nr. 8 la prezentul ordin.

**Art. II** – Anexele nr. 1-8 fac parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. III** - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I și pe pagina web a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate la adresa [www.cnas.ro](http://www.cnas.ro).

**PRESEDINTE**

**Adele COJAN**



**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU
2. Diagnostic de adenocarcinom al prostatei confirmat histopatologic  DA  NU
3. Boală metastazată (pot fi și metastaze viscerale)  DA  NU
4. Sunt eligibili pacienții care **îndeplinesc simultan** următoarele condiții:  DA  NU
- Dovada hormono-rezistenței, adică progresia bolii în timpul tratamentului hormonal de prima line (antiandrogeni și analog GnRH, administrați împreună - blocada androgenică totală sau secvențial)
  - Tratament anterior cu docetaxel sub care / în urma căruia boala a evoluat sau pacientul nu mai tolerează chimioterapia cu docetaxel (evoluția sub/după docetaxel este definită biochimic – 2 creșteri succesive ale PSA (criterii PCWG) și/sau imagistic – progresie radiologică la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu / fără creșterea PSA (criterii RECIST)
5. Deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  nmol per litru)  DA  NU
6. Status de performanță ECOG 0, 1 sau 2
7. După chimioterapie: - boală metastatică osoasă  sau
- boală metastatică viscerală  sau
- ambele
8. Pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor  $< 4$  pe scala durerii BPI - *BriefPainInventory*, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore)  DA  NU
9. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță
- funcții adecvate: - medulară hematogenă   DA  NU
  - hepatică
  - renală

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

(\*toate criteriile cumulativ cu bifă NU)

1. Hipersensibilitate cunoscută la enzalutamida sau excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză  DA  NU

2. Metastaze cerebrale care NU au fost tratate sau care sunt instabile clinic  DA  NU
3. Meningita carcinomatoasă progresivă  DA  NU
4. Tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 $\alpha$  reductază, estrogen sau chimioterapie în ultimele 4 săptămâni înaintea începerii tratamentului cu enzalutamidă  DA  NU
5. Valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale)  DA  NU
6. Afecțiuni cardiovasculare semnificative, recente: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este  $\geq 45\%$ , bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent)  DA  NU
7. Pacienți cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei.  DA  NU

### C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

(\*toate aceste criterii trebuie sa fie îndeplinite)

1. Statusul bolii la data evaluării – demonstrează beneficiu terapeutic:  DA  NU
- A. Remisiune completă (imagistic)
- B. Remisiune parțială (imagistic)
- C. Boală stabilă (imagistic și/sau biochimic)
- D. Remisiune biochimică
- E. Beneficiu clinic
2. Starea clinică a pacientului permite continuarea tratamentului (evaluarea funcției cardiace și monitorizarea TA):  DA  NU
3. Probele biologice permit continuarea tratamentului în condiții de siguranță:  DA  NU
- hemoleucograma
  - transaminazele serice
  - glicemia serică
  - testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical)
  - PSA

#### 4. Evaluare imagistică:

- examen CT  / RMN  (torace, abdomen, pelvis)
- scintigrafie  (torace, abdomen, pelvis)
- examen CT  / RMN  cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile.

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

(\*oricare din aceste criterii - minim 2 din cele 3 criterii de progresie trebuie sa fie îndeplinite)

#### 1. Lipsa beneficiului terapeutic definită astfel:

- a. **Progresie radiologică** (CT / RMN / scintigrafie osoasă):  DA  NU
1. Apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase:  SAU
  2. Progresia la nivel visceral/ ganglionilor limfatici / alte leziuni de părți moi, în conformitate cu criteriile RECIST  SAU
- b. **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, compresiune medulară, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid / obiectivare printr-o scală numerică (VPI, BPI-SF etc), necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc,  SAU
- c. **Progresia valorii PSA**: creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

2. Deces:  DA  NU

3. Efecte secundare (toxice, nerecuperate temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- anxietate
- cefalee
- tulburări de memorie
- amnezie
- tulburări de atenție
- sindromul picioarelor neliniștite
- hipertensiune arterială
- xerodermie
- prurit

- fracturi

- sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

**4.Decizia medicului**, cauza fiind: .....

**5.Decizia pacientului**, cauza fiind: .....

Subsemnatul, dr.....,răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.





**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU
2. Diagnostic de **adenocarcinom al prostatei** confirmat histopatologic  DA  NU
3. Boala metastazată (pot fi și metastaze viscerale)  DA  NU
4. Sunt eligibili pacienții care îndeplinesc simultan următoarele condiții:  DA  NU
- Nu prezintă indicație pentru un regim de chimioterapie pe bază de docetaxel
  - Dovada hormono-rezistenței, adică progresia bolii în timpul tratamentului hormonal de prima linie (antiandrogeni și analog GnRH, administrați împreună - blocada androgenică totală sau secvențial)
  - Boala progresivă (în timpul sau după întreruperea hormonoterapiei de prima linie) este definită astfel: 
    - o criteriile PCWG (*Prostate Cancer Working Group*): două creșteri consecutive ale valorii PSA, și/sau
    - o boala progresivă evidentă imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA (criterii RECIST)
5. Deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  nmol per litru)  DA  NU
6. Status de performanță ECOG 0, 1  DA  NU
7. Pacienții trebuie să fie asimptomatici sau să prezinte o simptomatologie minimă (ex.: durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor  $< 4$  pe scala durerii BPI - *Brief Pain Inventory*)  DA  NU
8. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:  DA  NU
- funcții adecvate: - medulară hematogenă
- hepatică
- renală
- cardiacă

**B. CRITERII DE EXCLUDERE PENTRU TRATAMENT**

(\*toate criteriile cumulativ cu bifă NU)

1. Hipersensibilitate cunoscută la enzalutamidă sau excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză  DA  NU
2. Simptomatologie moderată sau severă de boală (simptome cauzate de neoplasmul prostatei, altele decât cele definite la criteriile de includere)  DA  NU
3. Metastaze cerebrale care NU au fost tratate sau care sunt instabile clinic  DA  NU
4. Meningită carcinomatoasă progresivă  DA  NU

5. Valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale)  DA  NU
6. Tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 $\alpha$  reductază, estrogen sau chimioterapie în ultimele 4 săptămâni înaintea începerii tratamentului cu enzalutamidă  DA  NU
7. Afecțiuni cardiovasculare semnificative, recente: infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”), cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este  $\geq 45\%$ , bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent)  DA  NU

### C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

(\*toate aceste criterii trebuie sa fie îndeplinite)

1. Statusul bolii la data evaluării – demonstrează beneficiu terapeutic:  DA  NU
- A. Remisiune completă (imagistic)
- B. Remisiune parțială (imagistic)
- C. Boală stabilă (imagistic și/sau biochimic)
- D. Remisiune biochimică
- E. Beneficiu clinic
2. Starea clinică a pacientului permite continuarea tratamentului (evaluarea funcției cardiace și monitorizarea TA):  DA  NU
3. Probele biologice permit continuarea tratamentului în condiții de siguranță:  DA  NU
- hemoleucograma
  - transaminazele serice
  - glicemia serică
  - testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical)
  - PSA
4. Evaluare imagistică:
- examen CT /RMN /scintigrafie torace abdomen pelvis
  - examen CT /RMN cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile.

## D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

(\*oricare din aceste criterii - minim 2 din cele 3 criterii de progresie trebuie sa fie îndeplinit)

1. Lipsa beneficiului terapeutic definită astfel:

a. **Progresie radiologică** (CT / RMN / scintigrafie osoasă)

1. Apariția a minim 2 leziuni noi, osoase,  SAU

2. Progresia la nivel visceral/ ganglioni limfatici / alte leziuni de părți moi, în conformitate cu criteriile RECIST,  SAU

b. **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, compresiune medulară, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid / obiectivare printr-o scală numerică (VPI, BPI-SF etc), necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc,  SAU

c. **Progresia valorii PSA**: creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

2. Deces

3. **Efecte secundare** (toxice, nerecuperate temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- anxietate

- cefalee

- tulburări de memorie

- amnezie

- tulburări de atenție

- sindromul picioarelor neliniștite

- hipertensiune arterială

- xerodermie

- prurit

- fracturi

- sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

4. **Decizia medicului**, cauza fiind: .....

5. **Decizia pacientului**, cauza fiind: .....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI VENETOCLAX****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:  11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**1. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT (specifice tipului de diagnostic)****a) Linia I**

1. Leucemie limfocitară cronică (LLC) în **monoterapie** → **adulți** (peste 18 ani)

- în prezența deleției 17p sau a mutației TP53, pacienți care nu sunt eligibili pentru un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B  DA  NU

**b) Linia a II - a**

A. Leucemie limfocitară cronică (LLC) în **monoterapie** → **adulți** (peste 18 ani)

- în prezența deleției 17p sau a mutației TP53- pacienți adulți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B  DA  NU

B. Leucemie limfocitară cronică (LLC) în **monoterapie** → **adulți** (peste 18 ani)

- în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie, cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B  DA  NU

C. Leucemie limfocitară cronică (LLC) în **asociere** cu rituximab → **adulți** - care au primit anterior cel puțin o linie de tratament.  DA  NU

**2. Analize de laborator:**

Înainte de administrarea dozei de Venetoclax (pentru toate formele de boală):

- teste biochimice sanguine

- evaluarea funcției renale

- evaluarea încărcăturii tumorale (inclusiv radiologic: CT)

3. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU

**2. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU

2. Utilizarea concomitentă a Venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei  DA  NU

3. Utilizarea concomitentă a Venetoclax cu produsele care conțin sunătoare  DA  NU

4. Sarcina și alăptarea  DA  NU

5. Insuficiență hepatică severă

DA  NU

### 3. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Metoda de evaluare:

a. Hemoleucograma+FL

b. Probe hepatice

c. Probe renale

2. Evoluția sub tratament:

- favorabilă

- staționară

3. Declarație consimțământ pentru tratament semnată de pacient

DA  NU

### 4. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic

2. Toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistentă după două scăderi succesive de doză

3. Pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea Venetoclax

4. Sarcină/alăptare

5. Pacientul nu s-a prezentat la evaluare

6. Deces

7. Alte cauze:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**INDICAȚIE:** în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$ , fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive. Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Vârsta > 18 ani  DA  NU
2. Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non - small cell lung carcinoma), metastatic, confirmat histopatologic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$  confirmat, efectuat printr-o testare validată  DA  NU
3. Alegerea tratamentului trebuie să fie ghidată de profilul de tolerabilitate mai favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea Pembrolizumab cu chimioterapia  DA  NU
4. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2  DA  NU
5. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Insuficiență hepatică moderată sau severă  DA  NU
2. Insuficiență renală severă  DA  NU
3. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU
4. Sarcină/Alăptare  DA  NU
5. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK  DA  NU
6. Metastaze active la nivelul SNC ; status de performanță ECOG > 2 ; infecție HIV ;

hepatită B sau hepatită C ; boli autoimune sistemice active ; boală pulmonară interstițială ; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi ; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali ; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresiv ; pacienții cu infecții active\* .

*\*Notă: După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului  DA  NU



2. Statusul bolii la data evaluării:

a) Remisiune completă

DA  NU

b) Remisiune parțială

DA  NU

c) Boală staționară

DA  NU

d) Beneficiu clinic

DA  NU

3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (clinic și imagistic) în absența beneficiului clinic

2. Deces

3. Reacție adversă mediată imun – severă, repetată, sau ce pune viața în pericol

4. Decizia medicului, cauza:.....

5. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PEMBROLIZUMABUM**

*-Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - în asociere cu Pemetrexed și derivat de  
platină -*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic<sup>1</sup> (varianta 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

<sup>1</sup> Se notează obligatoriu codul 111

**INDICAȚIE:** în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani  DA  NU
3. Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid, metastatic, confirmat histopatologic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul tumoral proporțional (STP) al PD-L1, efectuat printr-o testare validată  DA  NU
4. Terapie în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin)  DA  NU
5. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2  DA  NU

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Insuficiență hepatică moderată sau severă  DA  NU
2. Insuficiență renală severă  DA  NU
3. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU
4. Sarcină/Alăptare  DA  NU
5. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK  DA  NU
6. Metastaze active la nivelul SNC ; status de performanță ECOG > 2 ; infecție HIV ; hepatită B sau hepatită C ; boli autoimune sistemice active ; boală pulmonară interstițială ; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi ; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali ; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresiv ; pacienții cu infecții active\* .

*\*Notă: După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:

- a) Remisiune completă  DA  NU
- b) Remisiune parțială  DA  NU
- c) Boală staționară  DA  NU
- d) Beneficiu clinic  DA  NU
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (clinic și imagistic) în absența beneficiului clinic
2. Deces
3. Reacție adversă mediată imun – severă, repetată, sau ce pune viața în pericol
4. Decizia medicului, cauza:.....
5. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată:  DA  NU
2. Pacienți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3 în asocieră cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/antracicline și citarabină  DA  NU
3. Pacienți cu LAM, cu mutație FLT3, în consolidare cu doză mare de citarabină  DA  NU
4. Pacienți cu LAM, cu mutație FLT3, cu răspuns complet la terapia anterioară, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie  DA  NU
5. Mutația FLT3 (duplicare tandem internă ITD sau în domeniul tirozin kinazei TKD) confirmată:  DA  NU
6. Vârstă > 18 ani:  DA  NU
7. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:  DA  NU

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU
2. Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4  DA  NU
3. Sarcina și alăptarea  DA  NU
4. Starea clinică a pacientului **nu** permite continuarea tratamentului  DA  NU

**C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI****1. Metoda de evaluare:**

- Hemoleucograma  DA  NU
- Monitorizarea semnelor și simptomelor infecțiilor  DA  NU
- Evaluarea FEVS la pacienții cu risc cardiac  DA  NU
- EKG – evaluarea intervalului QT  DA  NU
- Monitorizarea simptomelor pulmonare (boală pulmonară interstițială/pneumonită)  DA  NU
- Monitorizarea funcției hepatice  DA  NU
- Monitorizarea funcției renale  DA  NU
- Test de sarcină  DA  NU

**2. Evoluția sub tratament:**

- favorabilă
- staționară
- beneficiu clinic

**D. ÎNTRERUPEREA TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI**

- 1. Infiltrate pulmonare de grad 3/4
- 2. Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4
- 3. Interval QTc >470 msec
- 4. Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x 10<sup>9</sup>/l)
- 5. Toxicitate persistentă de grad 1/2

**E. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- 1. Progresia bolii
- 2. Deces
- 3. Reacții adverse inacceptabile și necontrolate chiar după terapia simptomatică și întreruperea temporară a tratamentului
- 4. Decizia medicului, cauza: .....
- 5. Decizia pacientului, cauza: .....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI CERITINIBUM**

- *cancer pulmonar fără celule mici, avansat, ALK +, tratat anterior cu crizotinib-*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:**

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:    , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!



**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT (*Ceritinibum monoterapie*)**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată:  DA  NU
2. Vârsta peste 18 ani  DA  NU
3. Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2  DA  NU
4. Diagnostic histologic de **carcinom fără celulă mică al plămânului** (NSCLC), aflat în stadiu evolutiv metastatic  DA  NU
5. Rearanjamente ale genei pentru *kinaza limfomului anaplastic (ALK +)* demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență  DA  NU
6. Tratament anterior cu *crizotinib* pentru boala metastatică  DA  NU
7. Utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (nu este obligatorie!)  DA  NU

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Insuficiență hepatică moderată sau severă
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
3. Absența rearanjamentelor genei ALK

**C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
2. Probele biologice ale pacientului permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
3. Beneficiu clinic evidențiat prin monitorizarea tratamentului:  DA  NU

Monitorizarea tratamentului:

1. Examen imagistic (în funcție de decizia medicului):
2. Evaluare clinică adecvată + consulturi interdisciplinare în cazul apariției efectelor secundare
3. Evaluare biologică (în funcție de decizia medicului curant)
4. Progresie imagistică la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic

**D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- 1. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- 2. Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)
- 3. Decizia medicului, cauza: .....
- 4. Decizia pacientului, cauza: .....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată:  DA  NU
2. Vârstă  $\geq$  18 ani:  DA  NU
3. Diagnostic de **tumoră neuroendocrină** bine diferențiată, confirmat histopatologic:  DA  NU
4. Boală: - local avansată nerezecabilă chirurgical  sau  
 - recidivată chirurgical nerezecabilă  sau  
 - metastazată
5. Origine pulmonară (localizarea tumorii primare):  DA  NU
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:  DA  NU
- Funcții adecvate: - medulară hematogenă   
 - renală   
 - hepatică

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la everolimus sau la alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boală slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut

**C. ATENȚIONĂRI (decizia de continuare a terapiei, cu/fără ajustarea dozei, aparține medicului după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri)**

1. Pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială)
2. Infecții: bacteriene , micotice , virale  sau cu protozoare , inclusiv infecții cu patogeni oportuniști
3. Reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie , dispnee , eritem facial , durere toracică  sau angioedem
4. Ulcerații ale mucoasei bucale , stomatită  și mucozită bucală
5. Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)
6. Insuficiență hepatică: - ușoară (Child-Pugh A)   
 - moderată (Child-Pugh B)

- severă (Child-Pugh C)

#### D. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Evaluare:
  - imagistică (examinare CT/RMN)
  - biologică: glicemie , uree , creatinină , proteinurie , colesterol , trigliceride , hemoleucogramă completă .
  - clinică - depistare simptome care pot indica: boală pulmonară interstițială  sau pneumonită ; apariției ulcerărilor bucale ; apariției reacțiilor de hipersensibilitate
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
  - lipsa unor toxicități inacceptabile
  - remisiune completă/parțială
  - boală staționară
  - beneficiu clinic
4. Probele biologice ale pacientului permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

#### E. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI (la latitudinea medicului curant)

1. Întrerupere tratament până la ameliorarea simptomelor (grad  $\leq 1$ ) și reinițierea cu doza redusă în caz de toxicități gradul 2 sau 3:  DA  NU
  - pneumonită neinfecțioasă grad 2,3
  - stomatită grad 2,3
  - hiperglicemie
  - dislipidemie – grad 3
  - trombocitopenie – grad 2-4
  - neutropenie – grad 3 – 4
  - alte simptome/toxicități:.....

## F. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni ; grad 3, dacă reapare toxicitatea ; grad 4
2. stomatită – grad 4
3. alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului ; grad 4
4. evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie , dislipidemie ) – grad 4
5. neutropenie febrilă – grad 4
6. decizia medicului  sau
7. decizia pacientului

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.