ORDIN Nr. 1379/1023/2015 din 4 noiembrie 2015

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

*Text în vigoare începând cu data de 16 noiembrie 2015*

*REALIZATOR: COMPANIA DE INFORMATICĂ NEAMŢ*

*Text actualizat prin produsul informatic legislativ LEX EXPERT în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 16 noiembrie 2015.*

***Act de bază***

**#B**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1379/1023/2015*

***Acte modificatoare***

**#M1**: *Rectificarea publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 850 din 16 noiembrie 2015*

*Modificările şi completările efectuate prin actul modificator sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma* ***#M1****.*

**#B**

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 11.336 din 4 noiembrie 2015 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătăţii şi nr. D.G. 1.941 din 4 noiembrie 2015 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale nr. 35.011E din 2 noiembrie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. AIT 70137 din 3 noiembrie 2015,

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

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 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 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, publicată 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. După poziţia 192 se introduc zece noi poziţii, poziţiile 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 şi 202, cu următorul cuprins:**

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

|Nr. anexă|Cod |Tip | Denumire |

| |protocol | | |

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

|"1. |193 | | DCI| OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + |

| | | | | DASABUVIRUM |

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

| 1. |194 | B01AE07 | DCI| DABIGATRANUM ETEXILATUM |

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

| 1. |195 | B01AF02 | DCI| APIXABANUM |

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

| 1. |196 | J04AK05 | DCI| BEDAQUILINUM |

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

| 1. |197 | L01XC12 | DCI| BRENTUXIMAB VEDOTIN |

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

| 1. |198 | L01XE11 | DCI| PAZOPANIB |

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

| 1. |199 | L01XE16 | DCI| CRIZOTINIBUM |

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

| 1. |200 | L01XE23 | DCI| DABRAFENIBUM |

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

| 1. |201 | L02BX03 | DCI| ABIRATERONUM |

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

| 1. |202 | R03DX05 | DCI| OMALIZUMABUM" |

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

**2. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47 cod (C101I): "SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM" se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"Protocol terapeutic în hipertensiunea arterială pulmonară: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT"**

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

Etiologia sa este multiplă:

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

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM**

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;

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

- sindrom Eisenmenger;

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

- hipertensiunea pulmonară idiopatică;

- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei 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 două 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 pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

- Tratamentul 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 ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;

- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);

- insuficienţă hepatică (Bosentanum);

- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;

- retinită pigmentară (Sildenafilum);

- ischemie miocardică, aritmii;

- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);

- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează

Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. PENTRU ADULŢI:

CRITERII DE INCLUDERE

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

1. idiopatică/familială;

2. asociată cu colagenoze;

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

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

1. vârsta între 18 şi 70 de ani;

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

3. pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg 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 < 450 metri;

5. pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

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

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

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

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

- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;

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

DURATA TRATAMENTULUI

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

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a) Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

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

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

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

d) Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

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 o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum 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 două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două 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 două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două 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 două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

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

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

(i) decesul pacientului;

(ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;

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

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două 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 două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două 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 două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două 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 două 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 Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;

(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.

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.

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 Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**AMBRISENTANUM**

**Indicaţii terapeutice:**

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

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv

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

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

**Doze:**

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

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

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

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

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

**MACITENTANUM**

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. EKG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;

5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);

6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;

7. test de mers 6 minute;

8. SaO2 în repaus şi la efort;

9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

1. HTAP idiopatică/familială

2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

**Criterii de excludere:**

1. Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

2. Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

3. Contraindicaţii la Macitentanum

4. Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

**Tratament:**

**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

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

**Monitorizarea tratamentului:**

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

**Oprirea tratamentului cu Macitentanum**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- hipersensibilitate la Macitentanum;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;

- alăptare;

- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);

- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**RIOCIGUAT**

**Indicaţii terapeutice**

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

**Diagnostic**

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. EKG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;

5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);

6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;

7. test de mers 6 minute;

8. SaO2 în repaus şi la efort;

9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;

10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

**Criterii de includere:**

1. HTAP idiopatică/familială

2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă

4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere:**

1. Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

2. Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

3. Contraindicaţii la Riociguat

4. Alergie sau intoleranţă la Riociguat

5. Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

**Tratament:**

**Doze şi monitorizarea tratamentului**

**1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat**

a) Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS >/= 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

b) Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

c) În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

**2. Doza de întreţinere cu Riociguat**

a) Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

b) Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

c) Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicaţii**

- ciroza hepatică Child Pugh C;

- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;

- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);

- boala veno-ocluzivă;

- hemoptizii masive în antecedente;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.

- hipersensibilitate la Rociguat;

- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

**Prescriptori**

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**3. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103 cod (L038C): "SORAFENIBUM" se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

**"DCI: SORAFENIBUM**

**A. Definiţia afecţiunii** - Carcinomul hepatocelular

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

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

**Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienţi:**

- cu afecţiune nerezecabilă;

- cu afecţiune potenţial rezecabilă, dar care refuză intervenţia chirurgicală;

- inoperabili datorită statusului de performanţă sau comorbidităţilor (afecţiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienţii de pe lista de aşteptare pentru transplantul hepatic.

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

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

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

**Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

**Tratament**

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

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

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

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

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

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

**Monitorizarea tratamentului**

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

**Criterii de excludere din tratament**

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

**Prescriptori**

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

**B. Definiţia afecţiunii:** carcinomul renal

**Stadializarea carcinomului renal:** stadiul IV: boala metastatică

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

**Tratament**

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

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

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

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

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

**Monitorizare**

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

**Criterii de excludere din tratament**

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

**Prescriptori**

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

**C. Definiţia afecţiunii:** carcinom tiroidian

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

**Criterii de includere:**

- vârstă > 18 ani;

- ECOG 0 - 2;

- leziuni măsurabile conform RECIST;

- TSH < 0,5 mU/L;

- valori normale ale TA (< 150/90 mmHg);

- FEvs normală

**Criterii de excludere:**

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom);

- infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, bypass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;

- tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă;

- tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenţi anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază;

- HVB, HVC, HIV;

- sarcină.

**Tratament**

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

Criterii de modificare a dozei/întrerupere:

- toxicitatea cutanată;

- HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă ori de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib;

- hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib;

- ICC - la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.

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

**Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi."

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

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

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

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

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

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

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

2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate şi/sau;

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

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

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

3. absenţa contraindicaţiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6 - 12 luni (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artritei idiopatice juvenile poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

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

**II. Schema terapeutică cu agenţi biologici**

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

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

Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional sau care au intoleranţă la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/m2 suprafaţă corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecţie subcutanată.

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

b) Tratamentul cu Etanerceptum se începe la:

• pacienţii diagnosticaţi cu AIJ poliarticular cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament;

• tratamentul artritei psoriazice la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament;

• tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranţă la acest tratament.

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

**Doze şi mod de administrare:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Definirea ameliorării:

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

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

2. Definirea agravării (puseului):

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

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

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

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

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

3. tuberculoză activă;

4. afecţiuni maligne;

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

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;

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

**V. Precauţii**

Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

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

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

NOTĂ:

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

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

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

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

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

Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se trimite o singură dată.

**VI. Prescriptori**

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

Dosarul completat şi semnat de către medicul curant se depune la casa de asigurări de sănătate care decontează tratamentul pacientului.

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

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

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

**6. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (original şi biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, secţiunea "Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα", teza I se modifică şi va avea următorul cuprins:**

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

**7. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (original şi biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, secţiunea "Continuarea tratamentului se face dacă:", după litera c) se introduce o nouă literă, litera d), cu următorul cuprins:**

"d) pentru pacienţii cu boală veche se poate continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 şi 2,1."

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

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

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

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

**10. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM se modifică şi se înlocuieşte cu următorul protocol:**

"DCI ATOMOXETINUM

**I. Indicaţie**

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

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

**II. Stadializarea afecţiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

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

**III. Criterii de includere**

**1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi:** istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

**2. Adulţi:** istoric documentat din copilărie şi adolescenţă, continuitate în evoluţia bolii şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcţionării globale şi răspuns la tratamentul specific afecţiunii în antecedente. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

**IV. Tratament**

**1. Dozare**

a) La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:

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

Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b) La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:

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

Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

**2. Durată**

a) La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni

b) La adulţi: 6 - 24 luni

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

**V. Evaluare**

a) La copii peste 6 ani şi adolescenţi:

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

b) La adulţi:

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

**VI. Monitorizare**

a) La copii şi adolescenţi:

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

b) La adulţi:

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

**VII. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic

- Lipsa complianţei terapeutice

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi

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

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

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

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

**I. Pacienţii cu fibroză hepatică severă: F4 - Cirozele hepatice HCV compensate (Child A)**

**1. Genotipul 1b**

**a) Pacienţi fără tratament antiviral anterior (pacienţi «naivi»)**

**A. Criterii de includere:**

- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:

• Puncţie biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax

- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml.);

- transaminazele serice (ALT, AST), indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunţarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- albumina serică;

- bilirubina;

- INR;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi/sau IRM.);

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

- Documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

**C. Monitorizarea tratamentului:**

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

**E. Contraindicaţii:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- Medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara

**b) Pacienţii cu tratament antiviral anterior standard (Interferon Pegilat alfa 2a sau alfa 2b plus Ribavirină) - Pacienţi «experimentaţi» cu fibroză severă - F4 - Ciroze hepatice compensate (Child A)**

**A. Criterii de includere:**

- Pacienţii care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină şi care au avut:

• lipsa de răspuns primar (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puţin de 2 log10 a ARN VHC);

• răspuns parţial ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului);

• pierderea răspunsului viral (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului «breakthrough») şi

• recăderea (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obţinut răspunsul viral sau viral susţinut.

- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:

• Puncţie biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax;

- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;

- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunţarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă.

- albumina serică;

- bilirubina;

- INR;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi/sau IRM);

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă

- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

**C. Monitorizarea tratamentului:**

- în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

**E. Contraindicaţii:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara

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

**A. Criterii de includere:**

- pacienţii cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecţie virală şi VHC este virusul replicativ;

- infecţia cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2.000 U/ml);

- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:

• puncţie biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax;

- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare;

- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale Hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirină sau chiar renunţarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- albumina serică;

- bilirubina;

- INR;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi sau IRM);

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte): lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS.

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

**C. Monitorizarea tratamentului:**

- în prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

- În săptămâna a 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou viremia cantitativă.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu, ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

**E. Contraindicaţii:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componenta etanolică, dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara şi medicii din specialitatea boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Iaşi, Timişoara

**d) Tratamentul coinfecţiei VHC-HIV**

**A. Criterii de includere:**

- pacienţii cu fibroză severă F4 (ciroză hepatică) care au dublă infecţie virală VHC şi HIV;

- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:

• puncţie biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax;

- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare;

- HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minimum 3 luni şi compatibilă ca interacţiuni medicamentoase;

- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunţarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: Insuficienţă renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- albumina serică;

- bilirubina;

- INR;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală (diagnosticul diferenţial al nodulilor hepatici va impune şi ecografia cu contrast, CT şi sau IRM);

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârsta fertilă;

- test de droguri negative - urină sau ser;

- documente medicale care să ateste ciroza compensată (Child-Pugh A - scor 5 - 6 puncte) (lipsa ascitei, encefalopatiei hepatice, icterului, HDS)

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg şi 1.200 mg/zi la pacienţii cu greutate > 75 kg.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni

**C. Monitorizarea tratamentului:**

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

**E. Contraindicaţii:**

- pacienţii infectaţi concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie;

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni;

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Atenţionări speciale**

- Medicamente contraindicate în ARV în asociere cu (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) + Dasabuvirum + Ribavirina: Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Tipranavir, Telzir, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, DDI;

- La administrarea IP- Atazanavir sau Darunavir nu se va mai asocia ritonavir.

- Expunerea la raltegravir creşte semnificativ (de 2 ori).

- Expunerea la rilpivirină creşte semnificativ (de 3 ori).

- Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce priveşte interacţiunile

**G. Prescriptori**

Medici din specialitatea boli infecţioase din centrele regionale HIV: Bucureşti (Institutul Matei Balş şi Spitalul Victor Babeş), Braşov, Cluj, Craiova, Constanţa, Iaşi, Târgu Mureş, Timişoara

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

Pentru genotipul 1a se păstrează toate prevederile genotipului 1b, cu excepţia duratei de administrare a schemei terapeutice (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienţii sub sau, respectiv, peste 75 kg), dar **durata tratamentului este de 24 de săptămâni**.

Pentru genotipul 4 se păstrează prevederile genotipului 1b, cu excepţia tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienţii sub sau, respectiv, peste 75 kg) cu **durata tratamentului de 24 de săptămâni**.

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 24 săptămâni. Răspunsul viral susţinut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

**II. Pacienţi cu recurenţă postransplant hepatic**

**1. Genotip 1**

**A. Criterii de includere:**

- pacienţi transplantaţi cu genotipul 1 (1b sau 1a) cu viremie detectabilă;

- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 600 până la 800 mg/zi.

**Durata tratamentului:** 24 săptămâni

**C. Monitorizarea tratamentului**

- În prima lună hemograma (pentru depistarea eventualelor efecte adverse ale Ribavirinei);

- Monitorizarea tratamentului se va face în colaborare cu medicii din Centrul de transplant (unde pacientul este luat în evidenţă) pentru asigurarea imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.

- În săptămâna a 24-a se determină ALT, AST, ARN-VHC - cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 24 săptămâni de la terminarea tratamentului

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical:**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 24 săptămâni după terminarea tratamentului

**E. Contraindicaţii:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B şi C, scor > 6 puncte);

- cirozele hepatice cu noduli displazici;

- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abstinenţă de cel puţin 3 luni (gama GT, Hemograma);

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum)

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil

- medicamentele care, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Prescriptori**

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

**2. Cazuri sporadice de genotip 4**

Se păstrează prevederile genotipului 1, cu excepţia tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente + Ribavirina 600 mg/zi până la 800 mg/zi) cu **durata tratamentului de 12 săptămâni** (genotip 4 fără ciroză) **sau 24 de săptămâni** (genotip 4 cu ciroză compensată).

Monitorizarea tratamentului este identică, dar evaluarea finală (răspunsul viral) este la 12 săptămâni sau 24 săptămâni. Răspunsul viral susţinut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

**III. Pacienţii Genotipul 1 cu fibroză avansată (F3) şi contraindicaţii la interferon**

**1. Genotipul 1b**

**A. Criterii de includere:**

- pacienţi cu hepatită cronică HCV (naivi sau experimentaţi) care prezintă afecţiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conţine interferon:

• depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflaţi sub tratament (diagnostice atestate de medici specialişti psihiatri);

• boli autoimune: poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sd. Sjogren, dermatomiozita, polimiozita, vasculite simptomatice;

• diabetul zaharat tip I dezechilibrat (documentat de specialist cu Hb glicata constant crescută: 2 determinări în ultimul an *> 8%\*)*);

- fibroza F3 (Metavir) determinată prin:

• puncţie biopsie hepatică (PBH) sau

• Fibromax

- ARN-VHC cantitativ-indiferent de valoare (determinarea ARN-VHC cantitativ se va realiza prin metode a căror sensibilitate este de minimum 15 UI/ml);

- transaminazele serice (ALT, AST) indiferent de valoare;

- hemograma: la valori ale hemoglobinei sub 10 mg/dl se va lua în considerare reducerea dozelor de Ribavirina sau chiar renunţarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficienţa renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;

- alfa-fetoproteina: pentru valori în afara limitelor normale, de infirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;

- ecografia abdominală;

- test de sarcină negativ pentru femeile la vârstă fertile.

**#CIN**

***\*)*** *La art. I pct. 11, secţiunea III, pct. 1 lit. A, paragraful "diabetul zaharat tip I dezechilibrat" a fost corectat conform Rectificării publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 850 din 16 noiembrie 2015 (****#M1****).*

**#B**

**B. Tratament**

**Posologie:** Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineaţa şi 1 comprimat seara cu alimente.

**Durata tratamentului:** 12 săptămâni.

**C. Monitorizarea tratamentului:**

- În săptămâna 12-a se determină ALT, AST, ARN-VHC-cantitativ.

- După 12 săptămâni de la încheierea tratamentului se determină din nou ARN-VHC cantitativ.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare ciroza decompensată (de exemplu: ascita, encefalopatia portală etc.) cu sau fără creşterea nivelurilor bilirubinei şi/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârşitul tratamentului;

- răspuns viral susţinut: ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului şi la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

**Tratament fără obţinerea rezultatului medical**

- eşec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârşitul tratamentului;

- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.

**E. Contraindicaţii:**

- la pacienţii care fac tratament cu următoarele medicamente, iar acestea nu pot fi întrerupte pe durata tratamentului antiviral:

• substraturi CYP3A4: clorhidrat de alfuzosin, amiodaronă, astemizol, terfenadină, colchicină (la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimozidă, quetiapină, chinidină, salmeterol, sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare), ticagrelor;

• inductori enzimatici: carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, efavirenz, nevirapină, etravirină, enzalutamidă, mitotan, rifampicină, sunătoare (Hipericum perforatum);

• inhibitori CYP3A4: cobicistat, indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, conivaptan;

• inhibitor CYP2C8: gemfibrozil;

- medicamentele care, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului, diminuează sau împiedică obţinerea rezultatului medical.

**F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie şi boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, Iaşi, Sibiu, Oradea, Târgu Mureş, Timişoara

**2. Genotipul 1a**

La pacienţii cu fibroză avansată (F3) Genotip 1a durata tratamentului este tot de 12 săptămâni la schema terapeutică se adaugă Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral ca şi la Genotipul 1b.

**3. Genotipul 4**

La pacienţii cu fibroză avansată (F3) Genotip 4 durata tratamentului este de 12 săptămâni, iar schema terapeutică este: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineaţa cu alimente + Ribavirina (1.000 mg la sub 75 kg sau 1.200 mg la cei peste 75 kg). Se păstrează criteriile de includere, monitorizarea criteriile de excludere, evaluarea răspunsului viral, precum la Genotipul 1b."

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

"DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

**1. Indicaţii:**

Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**2. Criterii de includere:**

Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

**3. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanţa activă;

- pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);

- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;

- pacienţi cu insuficienţă hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puţin 2 ori decât limita normală;

- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;

- copii şi adolescenţi;

- sarcina şi alăptarea;

- leziuni sau afecţiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulceraţii gastrointestinale curente sau recente, prezenţa unei formaţiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenţii chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;

- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracţionate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivaţi heparinici, anticoagulante orale, cu excepţia cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menţine funcţional cateterul venos central sau cateterul arterial;

- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;

- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;

- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);

- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.

**4. Tratament:**

Doze:

Doza recomandată este de 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.

Durata tratamentului: 10 zile

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

- pacienţi cu insuficienţă renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);

- pacienţi cu vârsta de peste 75 ani;

- pacienţi ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

**Monitorizarea tratamentului:**

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ş.a.);

- se vor urmări cu atenţie eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei şi hematocritului).

**5. Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci când apar sângerări, cu anemie şi implicit scăderea hemoglobinei

**6. Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie"

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

"DCI: APIXABANUM

**1. Indicaţii**

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie (protezare) a genunchiului.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**2. Criterii de includere**

Toţi pacienţii care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi şi care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere.

**3. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanţa activă. Pacienţi cu intoleranţă la galactoză, deficit de lactoză sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză;

- pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance la creatinina < 15 ml/min.);

- insuficienţă hepatică severă, cu ALT/AST > de 2 ori peste valorile normale sau bilirubină totală > 1,5 ori peste valorile normale;

- pacienţi cu boală hepatică asociată cu coagulopatie şi risc de sângerare relevant clinic;

- sângerare activă, semnificativă clinic;

- leziune sau afecţiune, dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru o sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezenţa tumorilor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenţie chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei vertebrale sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale;

- tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefracţionată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, daltoparină), derivate de heparină (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran etc.), cu excepţia situaţiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menţine deschis un cateter central venos sau arterial;

- pacienţi cu proteze valvulare cardiace;

- pacienţi ce trebuie să suporte o intervenţie chirurgicală, aflaţi sub tratament cu Eluquis, la aceştia se întrerupe tratamentul cu 24 - 48 de ore înainte şi se reia după intervenţie, atunci când a fost stabilită o hemostază adecvată;

- tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol şi posaconazol şi inhibitorii proteazei HIV (ritonavir);

- asociere cu medicamente ce pot da sângerări grave: medicamente trombolitice, antagonişti ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopridogrel), dipiridamol, dextran şi sulfinpirazonă;

- copii şi adolescenţi, sub 18 ani;

- sarcina şi alăptare.

**4. Tratament**

Doze:

Doza recomandată este de 2,5 mg administrate de 2 ori pe zi. Prima doză trebuie administrată la 12 - 24 ore după intervenţia chirurgicală. Reducerea acestui dozaj se practică la pacienţii cu:

- vârsta peste 80 de ani;

- greutatea corporală mai mică de 60 kg;

- creatinină serică mai mare de 1,5 mg/dL.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului este de la 10 până la 14 zile.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea clearance-ului la creatinină când se suspectează o alterare a acesteia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ş.a.)

**5. Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci când apar sângerări, cu anemie severă. În caz de supradozaj se întrerupe administrarea medicamentului şi se practică tratament cu plasmă proaspătă congelată, cărbune activat, hemostază chirurgicală în ultimă instanţă.

**6. Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie"

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

"DCI BEDAQUILINUM

**1. Indicaţii terapeutice:**

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

- tuberculoza pulmonară MDR (multidrog rezistenţă = rezistenţă asociată la izoniazidă şi rifampicină), atunci când un tratament eficient nu poate fi astfel alcătuit din motive de rezistenţă sau tolerabilitate.

**2. Diagnostic:**

Pacienţii diagnosticaţi cu tuberculoză MDR pe baza rezultatului la antibiogramă extinsă, efectuată din culturi crescute pe medii solide Lowenstein Jensen sau lichide (MGIT960 sau Versatrek), conform criteriilor stabilite de Programul naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei din România:

**3. Criterii de includere:**

1. caz nou/retratament de tuberculoză la care antibiograma din cultura iniţială arată rezistenţe de tipul de mai sus (cel puţin la izoniazidă şi rifampicină);

2. orice caz de TB MDR care dezvoltă pe parcursul tratamentului reacţii adverse, toleranţă dificilă, adiţionare de rezistenţe astfel încât schema iniţială să nu mai fie eficientă.

**4. Criterii de excludere:**

1. refuzul pacientului de a urma tratamentul cu bedaquilină după consiliere şi informare adecvată despre beneficiile şi riscurile tratamentului;

2. risc crescut de complicaţii cardiace (modificări pe electrocardiogramă de tip prelungire interval QTc peste 500 ms, istoric personal şi/sau familial de aritmii severe cardiace, boala cardiacă ischemică severă);

3. tratament anterior cu bedaquilinum.

**5. Tratament:**

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

Durata: Tratamentul se administrează pe durată de 24 de săptămâni.

**Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea eficienţei tratamentului se face conform recomandărilor Programului naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei pe criterii bacteriologice, clinice, radiologice.

Monitorizarea reacţiilor adverse se face prin:

- teste hepatice (TGO, TGP) - lunar pe perioada administrării tratamentului;

- electrocardiograma se efectuează la începutul tratamentului, apoi la 2, 12 şi 24 săptămâni de la iniţierea tratamentului.

**Oprirea tratamentului cu Bedaquilinum**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bedaquilinum, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bedaquilinum în cazul oricărui eveniment advers sever atribuit bedaquilinei, apărut pe parcursul medicaţiei.

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

**6. Contraindicaţii**

Absolute:

1. Hipersensibilitate sau alergie severă la bedaquilinum;

2. Copii sau persoane sub 18 ani, pentru care nu există studii de siguranţă terapeutică;

3. Femei însărcinate şi care alăptează deoarece pot exista riscuri de afectare a fătului/sugarului.

Relative:

Se va evalua cu atenţie beneficiul asocierii bedaquilinei la pacienţii peste 65 ani, la pacienţi cu afecţiuni hepatice sau renale sau asociere de infecţie HIV/SIDA, întrucât la aceste categorii nu există studii de eficienţă/siguranţă.

**7. Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris numai de către cele două Comisii MDR (de tuberculoză multidrog-rezistentă) din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie «Prof. Dr. Marius Nasta» şi Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani - judeţul Neamţ după discutarea cazurilor eligibile în cadrul şedinţelor periodice ale acestora; cele două comisii MDR sunt desemnate de Programul naţional de prevenire, supraveghere şi control al tuberculozei pentru analiza cazurilor de multidrog rezistenţă."

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

"DCI Brentuximab vedotin

**1. Indicaţii terapeutice**

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

- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau

- după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.

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

**2. Diagnostic**

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

În Limfomul Hodkin clasic, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.

Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:

1. computer tomografie a gâtului, toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);

2. tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET), pentru stadializare şi evaluarea răspunsului;

3. datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;

4. hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;

5. testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II - III, grad de recomandare A);

6. stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);

7. testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;

8. chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

2. Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

**3. Criterii de includere:**

1. Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA (transplant de celule stem autologe) sau după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.

2. Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs).

**4. Criterii de excludere:**

1. pacienţii cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);

2. pacienţii care prezintă dureri abdominale noi sau agravate (care pot fi sugestive pentru pancreatita acută);

3. pacienţii care prezintă simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee);

4. pacienţii care prezintă infecţii grave şi oportuniste;

5. pacienţii cu sindrom de liză tumorală (SLT);

6. pacienţii cu neuropatie periferică predominant senzorială şi neuropatie motorie periferică;

7. pacienţii cu anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4 (timp de cel puţin o săptămână);

8. pacienţii cu neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută, fără infecţie documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor < 1,0 x 109/l, febră >/= 38,5 °C;

9. pacienţii cu Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET);

10. pacienţii care au prezentat creşteri ale alanin aminotransferazei (ALT) şi aspartat aminotransferazei (AST);

11. pacienţii cu hiperglicemie, cu indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;

12. pacienţii care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

13. pacienţii care urmează tratament concomitent cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4 şi P-gp);

14. pacienţii care urmează tratament concomitent cu rifampicină (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);

15. pacienţii care iau bleomicină;

16. contraindicaţii la Brentuximab vedotin;

17. Alergie sau intoleranţă la Brentuximab vedotin

**5. Tratament:**

**Doze**

**1. Doza iniţială recomandată de Brentuximab vedotin**

a) Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.

b) Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.

c) Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg) / concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.

d) Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

**2. Ajustări ale dozei**

a) Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

a.1. se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN - 1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 - 1,0 x 109/l);

a.2. se întrerupe doza până când toxicitatea devine </= grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0 - 0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l).

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

b.1. se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);

b.2. se întrerupe doza până când toxicitatea </= grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);

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

**Monitorizarea tratamentului**

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

**Oprirea tratamentului cu Brentuximab vedotin**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute sau progresie în boală (lipsă răspuns);

c) întreruperea definitivă dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

**6. Contraindicaţii**

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;

- administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

**7. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală cu aprobarea Comisiei de experţi CNAS pentru implementarea Programului naţional de oncologie - subcomisia de hematologie."

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

"DCI: PAZOPANIB

**I. Indicaţii:**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere:**

a) sarcom de ţesuturi moi (subtipuri selectate), aflat în stadiu avansat;

b) tratament anterior chimioterapic pentru această indicaţie sau dovada progresiei în decurs de 12 luni după terapie (neo) adjuvantă;

c) vârstă > 18 ani;

d) absenţa metastazelor cerebrale;

e) hemoglobină >/= 9 g/dl;

f) număr absolut neutrofile >/= 1.500/mm3;

g) număr de trombocite >/= 100.000/mm3;

h) bilirubina </= 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN);

i) AST şi ALT </= 2,5 x LSVN;

j) clearance creatinină >/= 30 ml/min sau concentraţia plasmatică a creatininei </= 1,5 mg/dl;

k) valori normale ale TA (< 150/90 mmHg);

l) interval QTc normal (< 480 ms);

m) FEvs normală.

**III. Criterii de excludere:**

a) liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului;

b) infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, bypass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;

c) ICC clasa III - IV NYHA;

d) tulburări gastrointestinale severe;

e) tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenţi anti-VEGF;

f) sarcină;

g) insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

**IV. Tratament**

Doza: 800 mg/zi p.o. (2 comprimate filmate de 400 mg x 1/zi)

**Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:**

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b) criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c) apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d) apariţia pneumonitei interstiţiale;

e) apariţia ICC;

f) apariţia QTc prelungit;

g) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

h) creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN.

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

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

| Valori ale testelor hepatice | Modificarea dozei |

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

| Creşterea valorilor serice | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu |

| ale transaminazelor între 3 | condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei |

| şi 8 x LSN | hepatice, până când transaminazele revin la |

| | valori de gradul I sau la valorile iniţiale. |

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

| Creşterea valorilor serice | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până |

| ale transaminazelor > 8 x LSN| când transaminazele revin la valori de gradul |

| | I sau la valorile iniţiale. |

| | Dacă se consideră că beneficiul potenţial al |

| | reiniţierii tratamentului cu pazopanib |

| | depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci |

| | se va relua administrarea pazopanib în doză |

| | mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea |

| | săptămânală a testelor hepatice plasmatice, |

| | timp de 8 săptămâni. După reluarea |

| | administrării pazopanib, dacă reapar creşteri |

| | ale valorilor plasmatice ale transaminazelor |

| | > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie |

| | întrerupt definitiv. |

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

| Creşterea valorilor serice | Se întrerupe definitiv tratamentul cu |

| ale transaminazelor > 3 x LSN| pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până|

| concomitent cu creşterea | când revin la valori de gradul I sau la |

| bilirubinemiei > 2 x LSN | valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor|

| | al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert |

| | poate să apară hiperbilirubinemie indirectă |

| | (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor |

| | care prezintă doar o hiperbilirubinemie |

| | indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat|

| | sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, |

| | trebuie urmate recomandările prezentate în |

| | cazul creşterilor, izolate ale ALT. |

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

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic

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

**VI. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi."

**17. După protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199 cod (L01XE16); DCI: Crizotinibum, cu următorul cuprins:**

**"DCI: CRIZOTINIBUM**

**I. Indicaţii**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)

**II. Criterii de includere**

- diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată;

- vârsta peste 18 ani;

- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:

• Hb >/= 9 g/dl, leucocite >/= 3.000/mm3, neutrofile >/= 1500/mm3, trombocite >/= 100.000 mm3;

• probe hepatice: bilirubină totală </= 1,5 ori valoarea-limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfatază alcalină < 3 ori LSN pentru pacienţii fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfatază alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice;

• probe renale: clearance al creatininei > 30 ml/min (sau echivalent de creatinină serică).

**III. Criterii de excludere**

- insuficienţă hepatică severă;

- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Tratament**

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

Reducerea dozei se impune pentru toxicităţile hematologice şi nonhematologice. Se pot utiliza două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi

**V. Monitorizarea tratamentului**

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice, o dată la 3 luni.

- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, prin ECG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.

**VI. Întreruperea tratamentului**

- insuficienţă hepatică severă;

- prelungirea intervalului QTc de gradul 4;

- pneumonită;

- creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale;

- a doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

**VII. Prescriptori:**

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

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

**"DCI: DABRAFENIBUM**

**I. Indicaţii:**

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

**II. Criterii de includere**

- melanom malign avansat local şi/sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenta);

- evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală;

- funcţie hepatică adecvată

**III. Criterii de excludere**

- metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic);

- pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia;

- sindrom de alungire a intervalului QT;

- interval QT mai mare de 480 msec. (ECG);

- sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenib;

- anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze cardiace;

- pacientă însărcinată sau care alăptează;

- alergie la excipienţii Dabrafenib

**IV. Tratament**

**Evaluare preterapeutică:**

- hemoleucogramă cu formulă, biochimie, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), ECG (QTc);

- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV (CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ + substanţă de contrast).

**Doze**

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

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- prima reducere 100 mg de două ori pe zi;

- a doua reducere 75 mg de două ori pe zi;

- a treia reducere 50 mg de două ori pe zi.

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

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

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

\* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTC-AE) v4.0

**V. Monitorizarea tratamentului:**

- hemoleucogramă cu formulă, ionogramă (sodemie, potasemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfatază alcalină înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament;

- ECG (QTc) (după primele 12 săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni);

- consult dermatologic în săptămâna 8 de tratament (pentru depistarea unui nou melanom sau al altor forme de cancer cutanat) şi ulterior control din 12 în 12 săptămâni;

- examen imagistic la 6 luni - CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ + substanţă de contrast

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- decesul pacientului;

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice);

- toxicităţi inacceptabile

**VII. Prescriptori:**

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

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

**"DCI: ABIRATERONUM**

**I. Indicaţia terapeutică**

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

**II. Criterii de includere în tratament**

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- tratament anterior cu docetaxel pentru această indicaţie;

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel, definită astfel:

• criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau

• boală progresivă evidentă imagistic la nivelul ţesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creşterii PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);

- funcţii medulară hematoformatoare, hepatică şi renală adecvate, inclusiv nivel de minimum 3 g/dl pentru albumină serică

**III. Criterii de excludere**

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);

- insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;

- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară;

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**IV. Tratament**

**Doze**

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).

- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.

- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).

- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.

- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.

- O doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv.

- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- transaminaze serice (GOT, GPT);

- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);

- PSA

- examen sumar de urină;

- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);

- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

La fiecare 2 săptămâni:

- transaminazele serice - în primele 3 luni de tratament

Lunar:

- transaminaze serice (începând cu luna 4);

- tensiunea arterială;

- potasemia serică (ionogramă serică);

- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid);

- glicemia serică

La fiecare 3 luni:

- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);

- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)

La fiecare 6 luni:

- Scintigrafie osoasă

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum**

a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

- **Progresie radiologică**, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase, la scintigrafia efectuată la 6 luni de la iniţierea tratamentului cu abirateronum;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;

- **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

- **Progresia valorii PSA:** creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate;

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

**VII. Prescriptori:**

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

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

**"DCI OMALIZUMABUM**

**Indicaţii terapeutice:**

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

**Diagnostic:**

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice şi minim unul dintre:

1. creşterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% şi minimum 200 mL (ideal 400 mL);

2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;

3. hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC20 < 8 mg/mL)

**Criterii de includere:**

1. vârsta peste 18 ani (pentru 12 - 18 ani recomandările sunt similare; pentru 6 - 11 ani - protocol pediatrie; nu este indicat sub 6 ani);

2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;

3. alergie IgE mediată confirmată prin istoric (consult alergologic) şi una din (inclusiv în antecedente):

a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;

b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);

4. management al astmului optimizat într-un centru de referinţă în astm sever cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză de minimum 1.000 mcg fluticazonă propionat sau echivalent\*1) în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie şi aderenţă la tratament);

b) asociere cu sau eşec documentat al asocierii cu antileucotrienă sau teofilină retard;

c) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);

d) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);

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

\*1) Beclometazonă dipropionat CFC/HFA non-fină 2.000 mcg, Budesonid 1.600 mcg (1.320 mcg ex-valvă), Beclometazonă dipropionat HFA ultra-fină 1.000 mg, Mometazonă furoat 800 mcg, Ciclesonid 640 mcg.

5. lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condiţiile îndeplinirii criteriului 4.a. de mai sus):

a) tratament cronic cu corticosteroid oral (echivalent prednison 10 mg/zi sau mai mult timp de minimum 6 luni);

b) minimum 4 exacerbări severe în ultimul an care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate prin spitalizare continuă sau de zi sau prezentare la UPU/cameră de gardă

**Criterii de excludere:**

1. intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi;

2. fumător activ sau ex-fumător de mai puţin de 3 luni;

3. o boală alternativă (vezi 4.c.);

4. infecţie respiratorie recentă (< 1 lună);

5. sarcină sau alăptare;

6. necomplianţă

**Tratament:**

**Doze:** Omalizumab se administrează prin injecţie subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcţie de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată şi intervalul în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel.

**Durata:** Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

**Monitorizarea tratamentului:**

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametrii cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ;

- frecvenţa exacerbărilor (ce include spitalizări de urgenţă, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici);

- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicaţiei, inclusiv omalizumab);

- monitorizarea PEF (este recomandată monitorizarea PEF minim matinală, minimum 80% din zile);

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

- excelent (control complet al astmului);

- bun (ameliorare marcată a astmului);

- moderat (ameliorare evidentă, dar limitată a astmului);

- slab (fără o modificare evidentă în controlul astmului);

- agravare (a astmului).

- Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns excelent sau bun al astmului la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

**Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent

**Contraindicaţii**

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi;

- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;

- alăptare

**Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică calificaţi în diagnosticarea şi tratamentul astmului bronşic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.

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

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

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

- fond gri închis - nu se administrează.

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

| IgE serice totale iniţiale |> 40 -|> 50 -|> 60 -|> 70 -|> 80 -|> 90 -|> 125 -|

| (UI/mL) |50 kg |60 kg |70 kg |80 kg |90 kg |125 kg|150 kg |

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

| >/= 30 - 100 | # | # | # | # | # | # | # |

| | **150** | **150** | **150** | **150** | **150** | **300** | **300** |

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

| > 100 - 200 | # | # | # | # | # | # | # |

| | **300** | **300** | **300** | **300** | **300** | **450** | **600** |

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

| > 200 - 300 | # | # | # | # | # | # | |

| | **300** | **300** | **450** | **450** | **450** | **600** | 375 |

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

| > 300 - 400 | # | # | # | # | # | | |

| | **450** | **450** | **450** | **600** | **600** | 450 | 525 |

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

| > 400 - 500 | # | # | # | | | | |

| | **450** | **600** | **600** | 375 | 375 | 525 | 600 |

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

| > 500 - 600 | # | # | | | | | \* |

| | **600** | **600** | 375 | 450 | 450 | 600 | |

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

| > 600 - 700 | # | | | | | \* | \* |

| | **600** | 375 | 450 | 450 | 525 | | |

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

| > 700 - 800 | | | | | | \* | \* |

| | 375 | 450 | 450 | 525 | 600 | | |

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

| > 800 - 900 | | | | | \* | \* | \* |

| | 375 | 450 | 525 | 600 | | | |

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

| > 900 - 1.000 | | | | \* | \* | \* | \* |

| | 450 | 525 | 600 | | | | |

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

| > 1.000 - 1.100 | | | \* | \* | \* | \* | \* |

| | 450 | 600 | | | | | |

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

| > 1.100 - 1.200 | | | \* | \* | \* | \* | \* |

| | 525 | 600 | | | | | |

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

| > 1.200 - 1.300 | | \* | \* | \* | \* | \* | \* |

| | 525 | | | | | | |

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

| > 1.300 - 1.500 | | \* | \* | \* | \* | \* | \* |

| | 600 | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_|"

Câmpurile aferente casetelor gri deschis au fost marcate cu #.

Câmpurile aferente casetelor gri închis au fost marcate cu \*.

**21. Protocoalele corespunzătoare poziţiilor 3, 21, 22, 26 şi 91 se abrogă.**

ART. II

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

ART. III

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

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