

Ordinul nr. 846/818/2017 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

În vigoare de la 27 iulie 2017

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 607 din 27 iulie 2017. Nu există modificări până la 28 iulie 2017.

Nr. 846/818
Ministerul Sănătății
Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Văzând Referatul de aprobare nr. FB 7.343/2017 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 1.274 din 25.07.2017 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 4 alin. (3¹) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

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

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

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

1. După poziția 239 se introduc două noi poziții, pozițiile 240 și 241, cu următorul cuprins:

Nr. anexă	Cod protocol	Tip	Denumire
"1.	240	L01XC14	DCI TRASTUZUMABUM EMTASINUM
1.	241	L01XE35	DCI OSIMERTINIB"

2. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B): DCI Hepatită cronică și ciroză hepatică cu VHB, punctul 5 se modifică și va avea următorul cuprins:

" 5. Hepatită cronică prin coinfecție VHB + VHC:

- se tratează virusul replicativ;
- de preferat, cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici;
- în cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat, cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv;
- ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

Pacienții cu HCV eligibili pentru tratamentul cu antivirale directe (fără interferon), care au coinfecție (Ag HBs pozitivi- viremici) sau infecție ocultă (Ac HBc- viremici) cu HBV, vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (AN) timp de 24 de săptămâni (pe durata tratamentului pentru hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.

La evaluarea finală a tratamentului cu antivirale directe pentru HCV se vor determina și transaminazele, viremia pentru virusul B (ADN VHB) și fibroza hepatică, în funcție de care tratamentul cu AN se continuă sau nu conform protocolului pentru hepatita virală B."

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 146 cod (N028F): DCI Paliperidonum se modifică și va avea următorul cuprins:

" DCI Paliperidonum

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

III. Stadializarea afecțiunii:

- perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent);
- recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă;
- faza de remisiune defectivă interepisodică;
- schizofrenia reziduală (cronicizată).

IV. Forme farmaceutice

A. Comprimate cu eliberare prelungită

1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 15 ani, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

2. Dozare

a) Adulți

Doza medie recomandată este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi.

b) Adolescenți cu vârsta peste 15 ani

Doza inițială recomandată este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Doză zilnică maximă recomandată este de 6 mg (greutate < 51kg), respectiv 12 mg (greutate ≥ 51kg).

La ambele categorii de pacienți, ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

3. Durată tratament:

- după primul episod: 1-3 ani;
- după al doilea episod: 5 ani;
- după al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

5. Criterii de excludere:

- intoleranță (hipersensibilitate);
- reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

- medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică;
- medici de familie, pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabilizați cu paliperidonă sau risperidonă.

2. Dozare

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75 mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150 mg.

3. Durată tratament:

- după primul episod: 1-3 ani;
- după al doilea episod: 5 ani;
- după al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere:

- intoleranță (hipersensibilitate);
- reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori:

- medici din specialitatea psihiatrie adulți.

C. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat - injecție cu o administrare la 3 luni

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabilizați cu palmitat de paliperidonă injectabil cu administrare lunară

2. Dozare

Pacienții cu răspuns adecvat la tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (de minimum 4 luni) și care nu necesită ajustarea dozei pot continua tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni.

Tratamentul injectabil cu o administrare la 3 luni trebuie inițiat în locul următoarei doze planificate de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (± 7 zile). Doza utilizată va fi de 3,5 ori mai mare decât ultima doză administrată de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară, conform tabelului de mai jos.

Ultima doză de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară	Doza inițială de palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg

100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

După administrarea primei doze, palmitatul de paliperidonă cu o administrare la 3 luni se va administra o dată la trei luni (\pm 2 săptămâni).

3. Durată tratament:

- după primul episod: 1-3 ani;
- după al doilea episod: 5 ani;
- după al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere:

- intoleranță (hipersensibilitate);
- reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori:

- medici din specialitatea psihiatrie adulți."

4. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 239 se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 240 cod (L01XC14) DCI: Trastuzumabum emtasinum, cu următorul cuprins:

" DCI: Trastuzumab emtasinum

I. Indicații:

Trastuzumab emtasinum ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2- pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

* Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată; sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul de șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) FEVS \geq 50%;
- d) pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2, determinat în laboratoarele acreditate (cel puțin o testare pentru stadiul metastatic), care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament, pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazate pe trastuzumab;
- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab emtasinum în liniile anterioare;
- local avansat inoperabil care a dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul de șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe trastuzumab.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR);
- b) afecțiuni cardiace importante [pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și esodat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic];
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități;
- d) sarcină/alăptare;
- e) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- f) pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită;
- g) pacienți diagnosticați cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică

Doza recomandată de trastuzumab emtasinum este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu trastuzumab emtasinum, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de trastuzumab emtasinum.

Scheme de reducere a dozei:

Schema de reducere a dozei (doza inițială este de 3,6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2,4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 ($< 2,5$ până la $\leq 5 \times$ LSN)	Gradul 3 (< 5 până la $\leq 20 \times$ LSN)	Gradul 4 ($< 20 \times$ LSN)	
Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasinum până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 ($> 2,5$ până la $< 5 \times$ LSN); apoi se va reduce doza.	Se va întrerupe trastuzumab emtasinum.	administrarea

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 ($< 1,5$ până la $\leq 3 \times$ LSN)	Gradul 3 (< 3 până la $\leq 10 \times$ LSN)	Gradul 4 ($< 10 \times$ LSN)	
Nu se va administra trastuzumab emtasinum până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasinum până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$); apoi se va reduce doza.	Se va întrerupe trastuzumab emtasinum.	administrarea

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la $< 50000/\text{mm}^3$)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: $< 25000/\text{mm}^3$)
Nu se va administra trastuzumab emtasinum până când numărul trombocitelor revine la grad $\geq 75.000/\text{mm}^3$. Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasinum până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu, numărul trombocitelor $\geq 75.000/\text{mm}^3$); și apoi se va reduce doza.

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS $< 40\%$	FEVS $> 45\%$	FEVS 40% până la $\leq 45\%$ și scăderea este $< 10\%$ puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la $\geq 10\%$ puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasinum. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS $< 40\%$, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasinum.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasinum.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasinum. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasinum. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasinum.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasinum.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasinum trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la \leq gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta \geq 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta \geq 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasinum.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

VI. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcină/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau comorbidităților;
- decizia medicului oncolog curant;
- decesul pacientului.

VII. Monitorizare:

- funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului;
- evaluare imagistică periodică.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală"

5. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 240 se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 241 cod (L01XE35) DCI: Osimertinib, cu următorul cuprins:

" DCI: Osimertinib

Definiția afecțiunii - tratamentul cancerului pulmonar nonmicrocelular

I. Indicații: osimertinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) status de performanță ECOG 0-2;
- c) pacienți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutație pozitivă T790M a EGFR;
- d) prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă.

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată;
- b) boală interstițială pulmonară/pneumonită;
- c) interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg);
- d) prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă;
- e) pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă;
- f) pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit;
- g) sarcina/alăptarea;
- h) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. Tratament

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore.

Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Înteruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

VII. Prescriptori

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