

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

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

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Nr. 1.379 din 4 noiembrie 2015

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 1.023 din 4 noiembrie 2015

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 822 din 4 noiembrie 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 11.336 din 4 noiembrie 2015 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. D.G. 1.941 din 4 noiembrie 2015 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Adresa Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 35.011E din 2 noiembrie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. AIT 70137 din 3 noiembrie 2015,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și art. 4 alin. (3<sup>^</sup>1) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

### **ART. I**

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

**1. După poziția 192 se introduc zece noi poziții, pozițiile 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 și 202, cu următorul cuprins:**

Nr. anexă	Cod protocol	Tip	Denumire
"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 poziției nr. 47 cod (C101I): "SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM" se modifică și se înlocuiește 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 potențial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoțesc în evoluție de hipertensiune pulmonară), incidența hipertensiunii pulmonare în populația pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anumit moment în decursul evoluției, posibilitatea operării malformației cardiace și, în consecință, de dispariție/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluției acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte și o perioadă după operație, pentru a face posibile aceste corecții chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

- A. secundară (malformații cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);
- B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienților cu malformații cardiace congenitale și care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

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

Deoarece nu există o rețea de cardiologie pediatrică, numeroși copii rămân nediagnosticați și nu sunt operați la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

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

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecției chirurgicale la un copil cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară, acești copii trebuie testați invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistențele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din țară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistențe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistențelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluție bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condițiile în care rezistențele pulmonare se mențin crescute pe

o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piața farmaceutică românească și au proprietăți vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum și Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menține tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- și postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiții și a fi complet vindecați la finele acestui tratament.

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

Pacienții la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienți cianotici, cu șunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) și terapia vasodilatatoare care ameliorează condițiile de viață și asigură o supraviețuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenții invazive.

3. O a treia categorie de pacienți o constituie copiii cu malformații cardiace congenitale complexe: transpoziția de mari vase, trunchiul arterial comun și cei cu fiziologie a malformațiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condițiile în care în România asemenea operații de corecție a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de acești pacienți, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că acești copii operați pentru malformații cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenți sau adulți cu necesități particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluția și prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienților cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranța de viață este sub 2 ani.

## **SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM**

### **A. PENTRU COPII:**

#### **CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienți.
- **TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:**
  - Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).
  - Pacienții sunt reevaluați lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
  - După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.
  - La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În

cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

**- TRATAMENT CU BOSENTANUM:**

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcție 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 ȘI DOZELE TERAPEUTICE:**

- Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza inițială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kg/doză și ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.

- La pacienții cu indicație de corecție 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 și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratament pe toată durata vieții.

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții 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 pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții.

**CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:**

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;

- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);

- insuficiență hepatică (Bosentanum);

- boala pulmonară veno-ocluzivă

**ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:**

- hipertensiune arterială sistemică;

- retinită pigmentară (Sildenafilum);

- ischemie miocardică, aritmii;

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

- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

**MEDICI PRESCRIPTORI:**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează

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

## B. PENTRU ADULȚI:

### 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 șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).
  - Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:
    1. vârsta între 18 și 70 de ani;
    2. pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
    3. pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
    4. pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
    5. pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

### CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

### DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor 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) Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

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

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

c) Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței 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 indicației medicale;
- (iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

### MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

### Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

#### Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței 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 indicației medicale;

(iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței 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 ȘI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

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

#### CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

##### Inițierea tratamentului cu Bosentanum

Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

##### Bosentanum și funcția hepatică

(i) Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

(ii) Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

(iii) Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- (i) decesul pacientului;
- (ii) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- (iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație 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.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

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

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

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței 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 indicației medicale;
- (iii) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

#### MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

### AMBRISENTANUM

#### Indicații terapeutice:

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort
2. HTAP idiopatică
3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

**Criterii de includere:** pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/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 funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

**Prescriptori:** Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## MACITENTANUM

### Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

### Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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 și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară -  $DL_{CO}$ );
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

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

### Criterii de includere:

1. HTAP idiopatică/familială
2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
3. HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

### Criterii de excludere:

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Macitentanum
4. Alergie sau intoleranță la Macitentanum

### Tratament:

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

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

### **Monitorizarea tratamentului:**

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței 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 indicației medicale;  
b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

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

### **Contraindicații**

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

### **Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## **RIOCIGUAT**

### **Indicații terapeutice**

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

### **Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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 și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL<sub>CO</sub>);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

### **Criterii de includere:**

1. HTAP idiopatică/familială

2. HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
3. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
4. Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

#### **Criterii de excludere:**

1. Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
2. Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
3. Contraindicații la Riociguat
4. Alergie sau intoleranță la Riociguat
5. Pacienți cu tensiunea arterială sistolică  $< 96$  mmHg la începerea tratamentului

#### **Tratament:**

##### **Doze și monitorizarea tratamentului**

##### **1. Inițierea tratamentului cu Riociguat**

- a) Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS  $\geq 95$  mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- b) Doza terapeutică țintă 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 inițiere 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 întreținere cu Riociguat**

- a) Doza de întreținere 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 inițiere, până la doza maxim tolerată.

##### **Oprirea tratamentului cu Riociguat**

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

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

##### **Contraindicații**

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență 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 contracepție cu index Pearl  $< 1$ .
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amid) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

##### **Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 103 cod (L038C): "SORAFENIBUM" se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

#### **"DCI: SORAFENIBUM**

##### **A. Definiția afecțiunii - Carcinomul hepatocelular**

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

**Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib** - carcinom hepatocelular inoperabil

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

- cu afecțiune nerezecabilă;
- cu afecțiune potențial rezecabilă, dar care refuză intervenția chirurgicală;
- inoperabili datorită statusului de performanță sau comorbidităților (afecțiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienții de pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

\* **Atenționare:** Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate.

Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

Pacienții pediatrici: Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu Nexavar(R) la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

##### **Tratament**

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

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** În vederea controlului reacțiilor 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

##### **Monitorizarea tratamentului**

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

##### **Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

##### **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.

##### **B. Definiția afecțiunii: carcinomul renal**

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

**Criterii de inițiere a tratamentului** - Tratamentul pacienților cu cancer renal avansat după eșecul terapiei cu interferon sau interleukină 2 sau la pacienți considerați neeligibili pentru terapia cu interferon

#### **Tratament**

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

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

**Ajustări ale dozei:** În vederea controlului reacțiilor 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **Monitorizare**

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

#### **Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

#### **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.

### **C. Definiția afecțiunii: carcinom tiroidian**

**Stadiulizarea carcinomului tiroidian:** carcinom tiroidian diferențiat (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);
- FE<sub>vs</sub> normală

#### **Criterii de excludere:**

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom);
- infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni;
- tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă;
- tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici sau agenți 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 intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib;

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

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic.

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

**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."

**4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\* se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

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

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

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și/sau;

2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele;

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m<sup>2</sup>/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau au prezentat reacții 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 reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum);

3. absența contraindicațiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

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

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA

(interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția 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 același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor 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

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artritei idiopatice juvenile poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB și VHC la pacienții 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 agenți biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

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

Adalimumabum este de asemenea indicat în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional sau care au intoleranță la acest tratament. Doza de adalimumabum recomandată este de 24 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

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

b) Tratamentul cu Etanerceptum se începe la:

- pacienții diagnosticați cu AIJ poliarticular cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament;

- tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament;
  - tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.
- Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

#### **Doze și 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 injecție 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 pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

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

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

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

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

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

Pentru pacienții 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 pacienții 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 și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții 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 pacienții 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 și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

### **III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici**

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție 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 evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definierea ameliorării:

- a)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definierea agravării (puseului):

- a)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau c) cel puțin 2 articulații rămase active.

#### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:**

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;
2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate in situ etc.;
3. tuberculoză activă;
4. afecțiuni maligne;
5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III - IV);
6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;
7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide).

#### **V. Precauții**

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.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale.

#### **NOTĂ:**

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

- preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficiente funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ).

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

Înainte de inițierea tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că au prezentat aceste boli.

3. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele-sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de

asigurări sociale de sănătate, completează personal în dosarul pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (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 activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

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

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic."

**5. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ȘI 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 și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice)." se modifică și va avea următorul cuprins:**

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

**6. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (original și biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, secțiunea "Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ ", teza I se modifică și va avea următorul cuprins:**

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

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

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

**8. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (original și 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 și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor**

**furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice)." se modifică și va avea următorul cuprins:**

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

**9. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (ORIGINAL ȘI 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 și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul român de boli reumatice)." se modifică și va avea următorul cuprins:**

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

**10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

"DCI ATOMOXETINUM

### **I. Indicație**

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Attention deficit/Hyperactivity Disorder = ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenți și la adulți.

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulată, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune

### **III. Criterii de includere**

**1. Copii peste 6 ani și adolescenți:** istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

**2. Adulți:** istoric documentat din copilărie și adolescență, continuitate în evoluția bolii și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcționării

globale și răspuns la tratamentul specific afecțiunii în antecedente. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

#### **IV. Tratament**

##### **1. Dozare**

a) La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

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

Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b) La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

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

Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

##### **2. Durată**

a) La copii și adolescenți: 3 - 24 luni

b) La adulți: 6 - 24 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării de către medicul de specialitate a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Evaluare**

a) La copii peste 6 ani și adolescenți:

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

b) La adulți:

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

#### **VI. Monitorizare**

a) La copii și adolescenți:

Risc suicidar, dezvoltare somatică și psihică, examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate, interacțiuni medicamentoase

b) La adulți:

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

#### **VII. Criterii de excludere**

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți

La inițierea și continuarea terapiei cu atomoxetinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru 3/6 luni de tratament, în funcție de vârsta pacientului. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianță a pacienților la

terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei și/sau solicitarea de înlocuire a preparatului.

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

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

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

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

**1. Genotipul 1b**

**a) Pacienți fără tratament antiviral anterior (pacienți «naivi»)**

**A. Criterii de includere:**

- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
  - Puncție 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 renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);
  - creatinina serică: insuficiența 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 diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

#### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

#### **E. Contraindicații:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abinență de cel puțin 3 luni;
- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență 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 obținerea rezultatului medical.

#### **F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

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

##### **A. Criterii de includere:**

- Pacienții care au făcut tratament anterior cu Interferon pegilat + Ribavirină și care au avut:
  - lipsa de răspuns primar (tratament întrerupt la 3 luni datorită scăderii cu mai puțin de 2 log<sub>10</sub> a ARN VHC);
  - răspuns parțial ARN VHC detectabil la 6 luni de la începerea tratamentului);
  - pierderea răspunsului viral (pozitivarea ARN VHC în cursul tratamentului «breakthrough») și
  - recăderea (pozitivarea ARN VHC după ce s-a obținut răspunsul viral sau viral susținut.
- Fibroza F4 (Metavir) determinată prin:
  - Puncție 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 renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);
- creatinina serică: insuficiența 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 diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și/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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

## **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

## **E. Contraindicații:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componentă etanolică dacă pacientul nu este în abstenență de cel puțin 3 luni;
- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență 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 obținerea rezultatului medical.

## **F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

## **c) Coinfecția VHC + VHB (virusul hepatitei B)**

### **A. Criterii de includere:**

- pacienții cu fibroză severă F4 (ciroza hepatică) care au dublă infecție virală și VHC este virusul replicativ;
- infecția cu VHB să fie controlată de tratament sau să nu necesite tratament HBV (DNA < 2.000 U/ml);
- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
  - puncție 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 renunțarea la Ribavirină (dacă anemia se agravează sub tratament);
- creatinina serică: insuficiența 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 diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și 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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN-VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

#### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

#### **E. Contraindicații:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componenta etanolică, dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni;
- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență 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 tratamentul 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 obținerea rezultatului medical.

#### **F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara și medicii din specialitatea boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Iași, Timișoara

#### **d) Tratamentul coinfectiei VHC-HIV**

##### **A. Criterii de includere:**

- pacienții cu fibroză severă F4 (ciroză hepatică) care au dublă infecție virală VHC și HIV;
- fibroză F4 (Metavir) determinată prin:
  - puncție biopsie hepatică (PBH) sau
  - Fibromax;
- ARN-VHC cantitativ - indiferent de valoare;
- HIV RNA < 50 copii/ml sub terapie ARV de minimum 3 luni și compatibilă ca interacțiuni 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 renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);
- creatinina serică: Insuficiență renală nu contraindică tratamentul, ci impune o urmărire atentă;
- albumina serică;
- bilirubina;

- INR;
- alfa-fetoproteina. Pentru valori în afara limitelor normale, de înfirmat imagistic diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia abdominală (diagnosticul diferențial al nodulilor hepatici va impune și ecografia cu contrast, CT și 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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 1 comprimat seara cu alimente. Se asociază Ribavirina în dozele: 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg și 1.200 mg/zi la pacienții 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN\_VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

## **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului

## **E. Contraindicații:**

- pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie;
- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni;
- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență 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 obținerea rezultatului medical.

#### **F. Atenționări 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 crește semnificativ (de 2 ori).
- Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori).
- Verificarea întregii asocieri de medicamentoase în ceea ce privește interacțiunile

#### **G. Prescriptori**

Medici din specialitatea boli infecțioase din centrele regionale HIV: București (Institutul Matei Balș și Spitalul Victor Babeș), Brașov, Cluj, Craiova, Constanța, Iași, Târgu Mureș, Timișoara

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

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

Pentru genotipul 4 se păstrează prevederile genotipului 1b, cu excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente + Ribavirina 1.000 mg sau 1.200 mg la pacienții 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 susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

### **II. Pacienți cu recurență postransplant hepatic**

#### **1. Genotip 1**

##### **A. Criterii de includere:**

- pacienți transplantați 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 dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 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 evidență) pentru asigurarea imunosupresiei și 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

- răspuns viral la tratament: ARN\_VHC - nedetectabil la sfârșitul tratamentului;
- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 24 săptămâni de la terminarea tratamentului

#### **Tratament fără obținerea rezultatului medical:**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;
- recădere ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului, dar detectabil la 24 săptămâni după terminarea tratamentului

#### **E. Contraindicații:**

- cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă: Child-Pugh B și C, scor > 6 puncte);
- cirozele hepatice cu noduli displazici;
- cirozele hepatice cu componenta etanolică dacă pacientul nu este în abținere de cel puțin 3 luni (gama GT, Hemograma);
- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență 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 obținerea 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 excepția tratamentului; schema terapeutică este (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața 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 susținut se evaluează după 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

### **III. Pacienții Genotipul 1 cu fibroză avansată (F3) și contraindicații la interferon**

#### **1. Genotipul 1b**

##### **A. Criterii de includere:**

- pacienți cu hepatită cronică HCV (naivi sau experimentați) care prezintă afecțiuni ce contraindică tratamentul antiviral care conține interferon:

- depresie severă necontrolată medicamentos, bolnavi cu psihoze sau epilepsie aflați sub tratament (diagnostice atestate de medici specialiști 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:

- puncție 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 renunțarea la Ribavirina (dacă anemia se agravează sub tratament);

- creatinina serică: insuficiența 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.

## **B. Tratament**

Posologie: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața cu alimente, Dasabuvirum 1 comprimat dimineața și 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 creșterea nivelurilor bilirubinei și/sau transaminazelor.

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

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

- răspuns viral susținut: ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului și la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

## **Tratament fără obținerea rezultatului medical**

- eșec terapeutic: ARN-VHC detectabil la sfârșitul tratamentului;

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

## **E. Contraindicații:**

- la pacienții 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 pacienții cu insuficiență renală sau hepatică), ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină, acid fusidic, lovastatină, simvastatină, atorvastatină, midazolam administrat pe cale orală, triazolam, pimoziidă, 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 obținerea rezultatului medical.

## **F. Prescriptori**

Medici din specialitatea gastroenterologie și boli infecțioase din centrele: București, Brașov, Cluj, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Sibiu, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara

### **2. Genotipul 1a**

La pacienții 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 și la Genotipul 1b.

### **3. Genotipul 4**

La pacienții cu fibroză avansată (F3) Genotip 4 durata tratamentului este de 12 săptămâni, iar schema terapeutică este: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum 2 comprimate dimineața 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 poziției nr. 193 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 194 cod (B01AE07) DCI: Dabigatranum extexilatam, cu următorul cuprins:**

"DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

#### **1. Indicații:**

Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului

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

#### **2. Criterii de includere:**

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere

#### **3. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;

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

- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional 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 inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și 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 operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);

- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;

- pacienți 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 ș.a.);

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

#### **5. Criterii de oprire a tratamentului**

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

#### **6. Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie"

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

"DCI: APIXABANUM

#### **1. Indicații**

Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie (protezare) a genunchiului.

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

## **2. Criterii de includere**

Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul dintre criteriile de excludere.

## **3. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă. Pacienți cu intoleranță la galactoză, deficit de lactoză sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinina < 15 ml/min.);
- insuficiență hepatică severă, cu ALT/AST > de 2 ori peste valorile normale sau bilirubină totală > 1,5 ori peste valorile normale;
- pacienți cu boală hepatică asociată cu coagulopatie și risc de sângerare relevant clinic;
- sângerare activă, semnificativă clinic;
- leziune sau afecțiune, dacă este considerată factor de risc semnificativ pentru o sângerare majoră. Aceasta poate include: ulcer gastrointestinal prezent sau recent, prezența tumorilor maligne cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenție chirurgicală recentă la nivelul creierului, măduvei vertebrale sau oftalmologică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intravasculare sau intracerebrale;
- tratament concomitent cu orice alt medicament anticoagulant, de exemplu heparina nefracționată (HNF), heparine cu greutate moleculară mică (enoxaparină, daltoparină), derivate de heparină (fondaparinum), anticoagulante orale (warfarina, rivaroxaban, dabigatran etc.), cu excepția situațiilor specifice în care se realizează schimbarea tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter central venos sau arterial;
- pacienți cu proteze valvulare cardiace;
- pacienți ce trebuie să suporte o intervenție chirurgicală, aflați sub tratament cu Eluquis, la aceștia se întrerupe tratamentul cu 24 - 48 de ore înainte și se reia după intervenție, atunci când a fost stabilită o hemostază adecvată;
- tratament medicamentos cu ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol și inhibitorii protezei HIV (ritonavir);
- asociere cu medicamente ce pot da sângerări grave: medicamente trombolitice, antagoniști ai receptorilor GPIIb/IIIa, tienopiridine (clopidogrel), dipiridamol, dextran și sulfpirazonă;
- copii și adolescenți, sub 18 ani;
- sarcina și 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 intervenția chirurgicală. Reducerea acestui dozaj se practică la pacienții 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 ș.a.)

## **5. Criterii de oprire a tratamentului**

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

## **6. Prescriptori**

Medici din specialitatea ortopedie și traumatologie"

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

"DCI BEDAQUILINUM

### **1. Indicații terapeutice:**

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

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

### **2. Diagnostic:**

Pacienții diagnosticați 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 național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei din România:

### **3. Criterii de includere:**

1. caz nou/retratament de tuberculoză la care antibiograma din cultura inițială arată rezistențe de tipul de mai sus (cel puțin la izoniazidă și rifampicină);
2. orice caz de TB MDR care dezvoltă pe parcursul tratamentului reacții adverse, toleranță dificilă, adăugare de rezistențe astfel încât schema inițială să nu mai fie eficientă.

### **4. Criterii de excludere:**

1. refuzul pacientului de a urma tratamentul cu bedaquilină după consiliere și informare adecvată despre beneficiile și riscurile tratamentului;
2. risc crescut de complicații cardiace (modificări pe electrocardiogramă de tip prelungire interval QTc peste 500 ms, istoric personal și/sau familial de aritmii severe cardiace, boala cardiacă ischemică severă);
3. tratament anterior cu bedaquilinum.

### **5. Tratament:**

Doze: Tratamentul cu Bedaquilinum se inițiază 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 zilele alternative, timp de 22 săptămâni.

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

#### **Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea eficienței tratamentului se face conform recomandărilor Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei pe criterii bacteriologice, clinice, radiologice.

Monitorizarea reacțiilor adverse se face prin:

- teste hepatice (TGO, TGP) - lunar pe perioada administrării tratamentului;
- electrocardiograma se efectuează la începutul tratamentului, apoi la 2, 12 și 24 săptămâni de la inițierea tratamentului.

#### **Oprirea tratamentului cu Bedaquilinum**

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bedaquilinum, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bedaquilinum în cazul oricărui eveniment advers sever atribuit bedaquilinei, apărut pe parcursul medicației.

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

#### **6. Contraindicații**

Absolute:

1. Hipersensibilitate sau alergie severă la bedaquilinum;
2. Copii sau persoane sub 18 ani, pentru care nu există studii de siguranță terapeutică;
3. Femei însărcinate și care alăptează deoarece pot exista riscuri de afectare a fătului/sugarului.

Relative:

Se va evalua cu atenție beneficiul asocierii bedaquilinei la pacienții peste 65 ani, la pacienți cu afecțiuni hepatice sau renale sau asociere de infecție HIV/SIDA, întrucât la aceste categorii nu există studii de eficiență/siguranță.

#### **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» și Spitalului de Pneumoftiziologie Bisericani - județul Neamț după discutarea cazurilor eligibile în cadrul ședințelor periodice ale acestora; cele două comisii MDR sunt desemnate de Programul național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei pentru analiza cazurilor de multidrog rezistență."

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

"DCI Brentuximab vedotin

#### **1. Indicații terapeutice**

1. Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
  - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
2. Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.

#### **2. Diagnostic**

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

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

Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

1. computer tomografie a gâtului, toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
  2. tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET), pentru stadializare și evaluarea răspunsului;
  3. datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență 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 alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
  5. testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II - III, grad de recomandare A);
  6. stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
  7. testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
  8. chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
2. Diagnosticul LACMs trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea 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 Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA (transplant de celule stem autologe) sau după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
2. Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs).

### **4. Criterii de excludere:**

1. pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);
2. pacienții care prezintă dureri abdominale noi sau agravate (care pot fi sugestive pentru pancreatita acută);
3. pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee);
4. pacienții care prezintă infecții grave și oportuniste;
5. pacienții cu sindrom de liză tumorală (SLT);
6. pacienții cu neuropatie periferică predominant senzorială și neuropatie motorie periferică;
7. pacienții cu anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4 (timp de cel puțin o săptămână);
8. pacienții cu neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor  $< 1,0 \times 10^9/l$ , febră  $\geq 38,5$  °C;
9. pacienții cu Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET);
10. pacienții care au prezentat creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST);
11. pacienții cu hiperglicemie, cu indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;

12. pacienții care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
13. pacienții care urmează tratament concomitent cu ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp);
14. pacienții care urmează tratament concomitent cu rifampicină (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);
15. pacienții care iau bleomicină;
16. contraindicații la Brentuximab vedotin;
17. Alergie sau intoleranță la Brentuximab vedotin

## 5. Tratament:

### Doze

#### 1. Doza inițială 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 pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență 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)/concentrația 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 aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ( $< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$ ;  $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau grad 2 ( $< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$ ;  $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$ );
  - a.2. se întrerupe doza până când toxicitatea devine  $\leq$  grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ( $< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ ;  $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ;  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ).
- b. Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
  - b.1. se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
  - b.2. se întrerupe doza până când toxicitatea  $\leq$  grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile 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

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală.

#### Oprirea tratamentului cu Brentuximab vedotin

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

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

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

## **6. Contraindicații**

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;  
- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

## **7. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală cu aprobarea Comisiei de experți CNAS pentru implementarea Programului național de oncologie - subcomisia de hematologie."

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

"DCI: PAZOPANIB

### **I. Indicații:**

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi 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 indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere:**

- a) sarcom de țesuturi moi (subtipuri selectate), aflat în stadiu avansat;
- b) tratament anterior chimioterapic pentru această indicație sau dovada progresiei în decurs de 12 luni după terapie (neo) adjuvantă;
- c) vârstă > 18 ani;
- d) absența metastazelor cerebrale;
- e) hemoglobină  $\geq 9$  g/dl;
- f) număr absolut neutrofile  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ;
- g) număr de trombocite  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ;
- h) bilirubina  $\leq 1,5$  x limita superioară a valorilor normale (LSVN);
- i) AST și ALT  $\leq 2,5$  x LSVN;
- j) clearance creatinină  $\geq 30$  ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei  $\leq 1,5$  mg/dl;
- k) valori normale ale TA ( $< 150/90$  mmHg);
- l) interval QTc normal ( $< 480$  ms);
- m)  $FE_{vs}$  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), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului;

- b) infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass 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 agenți anti-VEGF;
- f) sarcină;
- g) insuficiență 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 și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția pneumonitei interstițiale;
- e) apariția ICC;
- f) apariția QTc prelungit;
- g) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- h) creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN.

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reiniițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat

	sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor, izolate ale ALT.
--	--

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic

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

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

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

## "DCI: CRIZOTINIBUM

### I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)

### II. Criterii de includere

- diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată;
- vârsta peste 18 ani;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
  - Hb  $\geq$  9 g/dl, leucocite  $\geq$  3.000/mm<sup>3</sup>, neutrofile  $\geq$  1500/mm<sup>3</sup>, trombocite  $\geq$  100.000 mm<sup>3</sup>;
  - probe hepatice: bilirubină totală  $\leq$  1,5 ori valoarea-limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfatază alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și 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

- insuficiență hepatică severă;
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

### IV. Tratament

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

Reducerea dozei se impune pentru toxicitățile hematologice și 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) și biochimice, o dată la 3 luni.

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

#### **VI. Întreruperea tratamentului**

- insuficiență hepatică severă;
- prelungirea intervalului QTc de gradul 4;
- pneumonită;
- creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea 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:**

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."

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

#### **"DCI: DABRAFENIBUM**

##### **I. Indicații:**

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

##### **II. Criterii de includere**

- melanom malign avansat local și/sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezenta);
- evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală;
- funcție hepatică adecvată

##### **III. Criterii de excludere**

- metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic);
- pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin 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 inițierea tratamentului cu Dabrafenib;
- anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze cardiace;
- pacientă însărcinată sau care alăptează;
- alergii la excipienții Dabrafenib

##### **IV. Tratament**

###### **Evaluare preterapeutică:**

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

- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV (CT de regiune toracică nativ + substanță de contrast și CT abdomen nativ + substanță 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 funcție de gradul oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Opriiți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți 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 și 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) și ulterior control din 12 în 12 săptămâni;
- examen imagistic la 6 luni - CT de regiune toracică nativ + substanță de contrast și CT abdomen nativ + substanță de contrast

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- decesul pacientului;
- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice);
- toxicități inacceptabile

#### **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."

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

#### **"DCI: ABIRATERONUM**

##### **I. Indicația terapeutică**

În asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți 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 indicație;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel, definită astfel:
  - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
  - boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq$  2.0 nmol per litru);
- funcții medulară hematoformatoare, hepatică și 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 pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

## 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 (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin 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 situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

### V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea 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 și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și 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 retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid);
- glicemia serică

La fiecare 3 luni:

- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);

- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)

La fiecare 6 luni:

- Scintigrafie osoasă

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

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase, la scintigrafia efectuată la 6 luni de la inițierea tratamentului cu abirateronum;

- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți 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-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

- **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea 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 creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

- **Progresia valorii PSA:** creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate;

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

## **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."

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

**"DCI OMALIZUMABUM**

### **Indicații terapeutice:**

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, 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 și minim unul dintre:

1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și 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 bronșică 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. alergii IgE mediate confirmate prin istoric (consult alergologic) și 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 referință 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 acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie și aderență la tratament);

-----

\*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.

- b) asociere cu sau eșec 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 comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
5. lipsa de control al astmului definită printr-una din (în condițiile 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. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;
2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;
3. o boală alternativă (vezi 4.c.);
4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);
5. sarcină sau alăptare;
6. necompliance

#### **Tratament:**

**Doze:** Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție 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 și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel.

**Durata:** Omalizumab se administrează inițial 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 și 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 (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ;
- frecvența exacerbărilor (ce include spitalizări de urgență, prezentări la camera de gardă, tratamente cu corticosteroizi sistemici);
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, 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 pacienții cu răspuns excelent sau bun al astmului la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

### **Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent

### **Contraindicații**

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare

### **Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică calificați în diagnosticarea și tratamentul astmului bronșic sever persistent. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală.

Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și 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 inițiale (UI/mL)	> 40 -	> 50 -	> 60 -	> 70 -	> 80 -	> 90 -	> 125 -
	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	125 kg	150 kg
>= 30 - 100	# <b>150</b>	# <b>150</b>	# <b>150</b>	# <b>150</b>	# <b>150</b>	# <b>300</b>	# <b>300</b>
> 100 - 200	# <b>300</b>	# <b>300</b>	# <b>300</b>	# <b>300</b>	# <b>300</b>	# <b>450</b>	# <b>600</b>
> 200 - 300	# <b>300</b>	# <b>300</b>	# <b>450</b>	# <b>450</b>	# <b>450</b>	# <b>600</b>	375
> 300 - 400	# <b>450</b>	# <b>450</b>	# <b>450</b>	# <b>600</b>	# <b>600</b>	450	525
> 400 - 500	# <b>450</b>	# <b>600</b>	# <b>600</b>	375	375	525	600
> 500 - 600	# <b>600</b>	# <b>600</b>	375	450	450	600	*
> 600 - 700	# <b>600</b>	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 \*.

Figura 1Lex: Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului

**21. Protocoalele corespunzătoare pozițiilor 3, 21, 22, 26 și 91 se abrogă.**

**ART. II**

Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, direcțiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

**ART. III**

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

p. Ministrul sănătății,  
**Francisk Iulian Chiriac,**  
secretar de stat

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Vasile Ciurchea**

-----