

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
Nr. 773/30.06.2014

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE  
SĂNĂTATE

Nr. 484 / 01.07.2014

## ORDIN

privind modificarea și completarea 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

Văzând Referatul de aprobare nr. AB-4872/2014 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică și nr. 16-1125/14.04 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și adresa Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 23235/2014, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. 39701/2014,

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

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare și art. 4 alin. (3<sup>1</sup>) 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, și ale

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

Art. 1. - Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 Iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr.47 cod (C1011) se modifică conform anexei 1; DCI: Sildenafilum, Bosentanum, Ambrisentanum;
2. După poziția 167 se introduc 16 poziții noi, pozițiile 168-183, conform anexelor 2-17 la prezentul ordin.

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

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

MINISTRUL SĂNĂTĂȚII

Nicolae BĂNCIȘIU



PREȘEDINTELE CASEI NAȚIONALE DE  
ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Vasile CIURCHEA



**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 47, cod (C101I), DCI SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM****DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este 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 sunt 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 nediagnosticsați 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 (rezistente 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 sunt dreapta-stânga, cunoscuți ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienți care au două opțiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practica 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.

#### A. PENTRU COPII:

##### CRITERII DE INCLUDERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- Malformații cardiace congenitale cu sunt 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.
- se estimează un număr de aproximativ 15 bolnavi cu malformație cardiacă congenitală și hipertensiune pulmonară secundară, operabili și care necesită tratament vasodilatator de pregătire a patului vascular și un număr de aproximativ 10 pacienți care necesită tratament timp îndelungat;
- durata tratamentului este de 8 - 9 luni: 2 - 3 luni preoperator și 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamică la 6 luni postoperator;
- în cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatice: terapie pe toată durata vieții; estimăm un număr de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durată nelimitată;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienți.

#### - TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului: urmărirea funcției renale, 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 repeta 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 2 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/doza în 4 prize, cu creșterea progresivă a dozei la 0.5 mg/kg/doza și ulterior la 1 mg/kg/doza 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/doza în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în ciuda tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieții.

- Tratament 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 AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului
- Sarcina
- Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)
- Insuficiența hepatică (Bosentanum)
- Boala pulmonară veno-ocluzivă



## ADMINISTRARE CU PRECAUȚIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipertensiunea arterială sistemică
- Retinita pigmentară (Sildenafilum)
- Ischemie miocardică, aritmii
- Malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum)

Administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistемice

## MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicației precum și dispensarizarea se recomandă a fi făcute în următoarele centre:

- Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Tg. Mureș - Clinica Cardiologie Pediatrică: Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel
- Centrul Inimii Cluj Napoca - Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Secția Cardiologie Pediatrică: Dr. Simona Oprita
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii <<Louis Turcanu>> Timișoara: Conf. Dr. Gabriela Dor

## 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 sunt 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 ani;
    - 2) pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
    - 3) pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mm Hg 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 < de 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

Din totalul de 100 pacienți tratați estimăm un număr de 60 pacienți cu Sildenafilum în monoterapie și 15 pacienți cu biterapie orală cu Bosentanum, finanțați anual în total 75 pacienți sub terapie cu Sildenafil.

#### 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

Din totalul de 100 pacienți adulți tratați estimăm un număr de 25 pacienți cu Bosentanum în monoterapie și 15 pacienți cu biterapie orală finanțată anual, în total 40 pacienți adulți sub terapie cu Bosentanum.

## CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

### Inițierea tratamentului cu Bosentanum

i. 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 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentan.

### Bosentanum și funcția hepatică

i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentan.

ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.

iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 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

Din totalul de 100 pacienți tratați estimăm un număr de 15 pacienți cu biterapie orală finanțată anual.

## CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

### Inițierea tratamentului cu Bosentanum

i. 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 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni 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 2 determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 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 2 determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la 2 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 2 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 Bosentan, contrar indicației medicale

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentan în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului



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

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

i. 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 Sildenafil, contrar indicației medicale,
- iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

#### MEDICI PRESCRIPTORI

Medicamentul poate fi prescris de către una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului Național de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului Național de Boli Rare, în 4 centre importante medicale din țară: București, Iași, Cluj și Timișoara.

#### 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 funcțional II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

**Criterii de excludere:** Hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcina, femeii aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femeii care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor



hepatice (aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)) >3xLSN, 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 surpinderea apariției exacerbărilor

**Prescripatori:** medici din specialitatea pneumologie



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

**INDICATII:**

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

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

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.

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

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

**3. Doze și mod de administrare:**

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de 3 zile, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg /zi, administrată în asociere cu clobazam și valproat.
- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS.
- Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic
- Nu există suficiente date privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului.
- Pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani : Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.



- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).
- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Hemograma trebuie evaluată o dată la 6 luni
- Funcția hepatică trebuie ulterior evaluată o dată la 6 luni.

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol
  - Clobazam: s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam
  - Valproat: nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.
- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4
- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.
- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.
- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.
- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2 : nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).
- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.
- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare)



- Alcaloizi din secara cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secara cornută).
- Cisaprid, halofantrîn, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
- Statine (atorvastatin, simvastatin, etc): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rhabdomicoliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).
- Asocieri care impun prudență
  - Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
  - Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
  - Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
  - Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
  - Levetiracetam : nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam
- Formula plicului are o concentrație  $C_{max}$  ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.
- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

#### 7. Criterii de intrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale



8. **Reluare tratament (conditii):** Urmand criteriile prezentului protocol

9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrica cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii





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

**Indicatia:**

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boala cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistența la insulină, diabet zaharat, osteoporoza și risc crescut de fracturi osteoporotice, etc), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

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

*Pacienți adulți (≥18 ani) cu boală Cushing activă, în oricare din următoarele situații:*

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie)
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

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

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, fațes pletoric, striuri violacee, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoza și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiaza renală, etc).
- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători).
- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortisol salivar și/sau seric matinal, 8-9 a.m. și nocturn, ora 23:00).
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8μg/dl (50nmol/l).
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8-9 a.m., peste limita superioară a



normalului.

- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortizolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială.
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

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

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

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia à jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c).
- Enzimele hepatice: TGO, TGP.
- Ecografia de colecist.
- Consultul cardiologic și EKG.
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/ sau iradierii hipofizare.

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

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi.



- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

## VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

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

- Examen clinic
- Masurarea *cortizolului urinar liber / plasmatic*. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

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

- Examen clinic
- Determinarea cortizolului liber urinar / plasmatic
- Dozarea ACTH
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT)

## VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

*Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.*



- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. *Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.*
- 2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:**
- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați.
  - Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie, etc).
- 3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**
- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3-5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.
- 4. Riscul de litiază biliară:** ecografia de colecist trebuie repetată la 6-12 luni în timpul tratamentului.
- 5. Monitorizarea funcției adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/ sau iradierii hipofizare.

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

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate)
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament

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



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

**Indicație**

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii și adolescenții cu vârste  $\leq 21$  ani la momentul diagnosticului inițial care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

**Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)**

*Copii și adolescenți:*

Doza recomandată este de 52 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.

Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoezei (adică,  $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/l$ ) și revenirea la normal a funcției organelor. Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

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

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și număratoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la interval regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament. Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

**CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

**Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.



- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și după tratamentul cu Evoltra
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

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



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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

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

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

Doze

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

- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

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

Mod de administrare

Nelarabina nu trebuie diluată înainte de administrare. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durată de două ore la pacienții adulți și cu durată de o oră la copii și adolescenți.

Ajustarea dozelor

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



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

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

Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

#### Perioada de tratament

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

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

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

Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.

Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atenți monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.

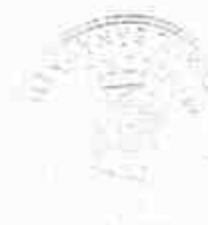
Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

#### **V.CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Eficiența terapiei se evaluează până la apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular  $\leq 5\%$ , nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau până la apariția unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

#### **VI.CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

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





Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## VII.PRESCRIPTORI

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



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

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Pacienți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție, fără comorbidități cardiace (insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic)

**Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.

insuficiență cardiacă congestivă severă

boală cardiacă instabilă clinic

**Doze și mod de administrare**

Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.

Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament). Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m<sup>2</sup>, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m<sup>2</sup>. În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil. Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată. Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri. Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente.



## MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Hemoleucograma completa înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) – impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse
- Monitorizarea funcției hepatice și renale

## CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

## CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

### Prescriptori

Medici din medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate



## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 173, cod (L01CX01), DCI TRABECTEDINUM

### Indicații terapeutice

Trabectedinum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienți cu liposarcom și leiomiiosarcom.

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

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

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

- Numărul absolut de neutrofile (NAN)  $\geq$  1.500/mm<sup>3</sup>
- Numărul trombocitelor  $\geq$  100.000/mm<sup>3</sup>
- Bilirubina - limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Fosfataza alcalină - 2,5 x LSVN (dacă creșterea poate fi de origine osoasă, va fi luată în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleotidază sau a gamma-glutamil transpeptidazei (GGT)).
- Albumina - 25 g/l.
- Alanin aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) - 2,5 x LSVN
- Clearance-ul creatininei - 30 ml/min (în monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei - 1,5 mg/dl (- 132,6  $\mu$ mol/l) sau clearance-ul creatininei - 60 ml/min (tratament asociat)
- Creatin fosfokinaza (CPK) - 2,5 x LSVN
- Hemoglobina - 9 g/l.

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

#### Doze

Pentru tratamentul sarcomului de țesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile de tratament.

În tratamentul cancerului ovarian, trabectedinum este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m<sup>2</sup>, imediat după DLP 30 mg/m<sup>2</sup>. Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a reacțiilor adverse la perfuzarea cu DLP, doza inițială este administrată cu o viteză care să nu depășească 1 mg/minut. Dacă nu se observă nicio reacție adversă asociată perfuzării se poate continua perfuzarea cu DLP timp de o oră.

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

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



#### *Ajustările de doză în timpul tratamentului*

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

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

- Neutropenia < 500/mm<sup>3</sup>, care durează mai mult de 5 zile sau se asociază cu febră sau infecție
- Trombocitopenie < 25.000/mm<sup>3</sup>
- Creșterea bilirubinei > LSVN și/sau fosfataza alcalină > 2,5 x LSVN
- O creștere a aminotransferazelor (AST sau ALT) > 2,5 x LSVN (monoterapie) sau > 5 x LSVN (tratament asociat), care nu a revenit până în ziua 21
- Orice alte reacții adverse de gradul 3 și 4 (precum greață, vărsături, oboseală)

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

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

#### *Durata tratamentului*

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

#### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

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

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

#### **CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.

- Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- Alăptare
- Asocierea cu vaccinul febrei galbene
- lipsa de răspuns terapeutic

**Prescripatori:** medici din specialitatea oncologie, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate



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

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** Leucemie limfocitara cronică

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

- Pacienți cu diagnostic de leucemie limfocitara cronică refractari la fludarabină și alemtuzumab;
- Vârsta > 18 ani;

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

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

Premedicație

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu ofatumumab, pacienților li se va administra premedicație conform următoarei scheme de administrare:

| Numărul perfuziei (doza) | Doza de corticosteroid intravenos                 | Doza de analgezic                 | Doza de antihistaminic         |
|--------------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1 (300 mg)               | Echivalent cu 100 mg prednisolon                  | Echivalent cu 1000 mg paracetamol | Echivalent cu 10 mg cetirizină |
| 2 (2000 mg)              | Echivalent cu 100 mg prednisolon                  | Echivalent cu 1000 mg paracetamol | Echivalent cu 10 mg cetirizină |
| 3-8 (2000 mg)            | Echivalent cu 0-100 mg prednisolon <sup>a)</sup>  | Echivalent cu 1000 mg paracetamol | Echivalent cu 10 mg cetirizină |
| 9 (2000 mg)              | Echivalent cu 100 mg prednisolon                  | Echivalent cu 1000 mg paracetamol | Echivalent cu 10 mg cetirizină |
| 10-12 (2000 mg)          | Echivalent cu 50-100 mg prednisolon <sup>b)</sup> | Echivalent cu 1000 mg paracetamol | Echivalent cu 10 mg cetirizină |

<sup>a)</sup> Dacă a doua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului.

<sup>b)</sup> Dacă a noua perfuzie se încheie fără să apară reacții adverse severe, doza poate fi redusă la decizia medicului.



### Doze

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

#### *Prima și a doua perfuzie*

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

#### *Perfuziile ulterioare*

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

### Mod de administrare

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

### Ajustarea dozelor și reinițierea tratamentului

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

- În cazul unor reacții adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
- În cazul unei reacții adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

## IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)



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

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

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților care prezintă factori de risc pentru apariția sindromului de liza tumorală [masa tumorală mare, concentrații crescute de celule circulante ( $\geq 25000/\text{mm}^3$ ), hipovolemie, insuficiență renală, concentrații crescute ale acidului uric înainte de tratament și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei].

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

Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab. În cazul pacienților cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), trebuie consultați medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B cu privire la supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB. Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie monitorizați pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab și timp de 6-12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.

Pacienții cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizați atent.

Pacienții care prezintă dureri abdominale, în special la începutul tratamentului cu ofatumumab, vor fi evaluați și se va iniția tratament adecvat.

## V.CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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





## VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

În caz de **reacții severe** în timpul perfuziei, administrarea ofatumumab trebuie întreruptă imediat și se va iniția tratament simptomatic.

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

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

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

## VII. PRESCRIPTORI

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



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

I. Indicații terapeutice

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- nou diagnosticat cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+).
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib.
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

II. Doze, durata tratamentului

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral.
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+).
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității.
- Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează.

III. Conduită terapeutică în funcție de răspuns și urmărirea tratament

Conduita terapeutică conform recomandărilor ELN 2013<sup>1</sup>:

| Linia de tratament  | Eveniment | ITK, doza standard <sup>2</sup>         |  |   | Transplant |
|---------------------|-----------|---|--|---|------------|
| <b>Faza cronică</b> |           |   |  |   |            |
|                     |           | Imatinib<br>400 mg<br>/ o dată<br>pe zi | Dasatinib<br>100 mg /<br>o dată pe<br>zi | Nilotinib<br>300 mg /<br>de două<br>ori pe zi |            |
| Prima linie         | Inițiere  | X                                       | X  | X   |            |



|                                     |                                     |                       |  |                |                |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--|----------------|----------------|
| Linia a doua                        | Intoleranta la primul ITK           |                       | Oricare alt ITK cu indicatie pentru prima linie de tratament |                |                |
|                                     | Esec la prima linie de tratament cu | Imatinib              |  | X              | X <sup>3</sup> |
|                                     |                                     | Dasatinib             |  |                | X <sup>3</sup> |
|                                     |                                     | Nilotinib             |  | X              |                |
| Linia a treia                       | Intoleranta la sau esec la doi ITK  | Oricare alt ITK ramas |  |                | X              |
| Oricare linie de tratament          | Mutatia T315I                       |                       |  |                | X              |
| <b>Faza accelerata sau blastica</b> |                                     |                       |  |                |                |
| La pacienti nou diagnosticati       | Initiere cu                         |                       | X <sup>4</sup>   | X <sup>5</sup> |                |
|                                     | Fara raspuns optim, faza blastica   |                       |  |                | X              |
| La pacienti tratati cu ITK          |                                     |                       | Oricare alt ITK  |                | X              |

<sup>1</sup> Bacarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013. *Blood* 2013;122:872-84

<sup>2</sup> Alegerea ITK (inhibitor de tirozin kinaza ) in functie de tolerabilitate, siguranta si caracteristicile pacientului (varsta si comorbiditati)

<sup>3</sup> Doza este de 400 mg de doua ori pe zi, dupa esec la prima linie de tratament

<sup>4</sup> Doza este de 400 mg de doua ori pe zi

<sup>5</sup> Doza este de 70 mg de doua ori pe zi sau 140 mg o data pe zi

Definirea rãspunsului conform recomandãrilor ELN 2013<sup>1</sup> pentru toți pacienții (faza cronicã, faza acceleratã si faza blasticã ):

1. la terapia de linia întâi cu oricare dintre inhibitorii de tirozin kinazã
2. la terapia de linia a doua in caz de intoleranță

| Timp          | Rãspuns optim   | Atenționare  | Eșec                           |
|---------------|---|--|--------------------------------|
| La diagnostic |   | - Risc înalt<br>- ACA/Ph + rute majore             |                                |
| 3 luni        | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤10%<br>și/sau<br>Ph+ ≤35% (RCyP) | BCR-ABL <sup>SI</sup> >10%<br>și/sau<br>Ph+ 36-95% | Fără RHC<br>și/sau<br>Ph+ >95% |



|                                  |  |   |   |
|----------------------------------|--|---|---|
| 6 luni                           | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤1%<br>și/sau<br>Ph+ 0% (RCyC) | BCR-ABL <sup>SI</sup> 1-10%<br>și/sau<br>Ph+ 1% - 35% | BCR-ABL <sup>SI</sup><br>>10%<br>și/sau<br>Ph+ > 35%  |
| 12 luni                          | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤<br>0,1% (RMM)                | BCR-ABL <sup>SI</sup> 0,1- 1%                         | BCR-ABL <sup>SI</sup> >1%<br>și/sau<br>Ph+ > 0%   |
| Dupa 12 luni, in<br>orice moment | RMM sau mai bun                                      | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)                                  | Pierderea RHC<br>Pierderea RCyC<br>Pierderea RMM<br>confirmată în<br>două teste<br>consecutive<br>dintre care unul<br>≥1%<br>Mutații<br>ACA/Ph+ |

RHC – Răspuns hematologic complet  
RCyC – Răspuns citogenetic complet  
RCyP – Răspuns citogenetic parțial  
RMM – Răspuns molecular major  
ACA - anomalii cromozomiale adiționale  
SI – BCR-ABL pe Scala Internațională



Definirea răspunsului conform recomandărilor ELN 2013<sup>1</sup> la terapia de linia a doua în caz de eșec la imatinib:

| Timp                          | Răspuns optim  | Atenționare   | Eșec   |
|-------------------------------|--|---|--|
| La diagnostic                 |  | Fără RHC<br>Pierderea RHC la imatinib<br>Lipsa RCy la prima linie de inhibitori de tirozin kinază<br>Risc înalt |  |
| 3 luni                        | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤10%<br>și/sau<br>Ph+ < 65%          | BCR-ABL <sup>SI</sup> >10%<br>și/sau<br>Ph+ 65-95%  | Fără RHC<br>sau<br>Ph+ > 95%<br>sau<br>mutații noi   |
| 6 luni                        | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤10%<br>și/sau<br>Ph+ <35%<br>(RCyP) | BCR-ABL <sup>SI</sup> ≤10%<br>și/sau<br>Ph+ 35% - 65%   | BCR-ABL <sup>SI</sup> >10%<br>și/sau<br>Ph+ >65%<br>și/sau<br>mutații noi  |
| 12 luni                       | BCR-ABL <sup>SI</sup> <1%<br>și/sau<br>Ph+ 0 (RCyC)        | BCR-ABL <sup>SI</sup> 1-10%<br>și/sau<br>Ph+ 1-35%  | BCR-ABL <sup>SI</sup> >10%<br>și/sau<br>Ph+ >35%<br>și/sau<br>mutații noi  |
| Dupa 12 luni, în orice moment | RMM<br>sau mai bun   | ACA/Ph- (-7 sau 7q-)<br>sau<br>BCR-ABL <sup>SI</sup> >0,1%  | Pierderea RHC<br>sau a RCyC<br>sau a RCyP<br><br>Pierderea RMM confirmată în două teste consecutive dintre care unul ≥1%<br>Mutații noi<br>ACA/Ph+ |



RHC – Răspuns hematologic complet

RCyC – Răspuns citogenetic complet

RCyP – Răspuns citogenetic parțial

RMM – Răspuns molecular major

ACA - anomalii cromozomiale adiționale

SI – BCR-ABL pe Scala Internațională

**IV. Contraindicații** – Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

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



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

**NILOTINIB**

**I. Indicație**

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

**II. Stadializarea afecțiunii**

Fază cronică

- blaști < 15% în sânge periferic și în măduva hematopoietică
- bazofile < 20% în sânge periferic
- trombocite > 100 x 10<sup>9</sup>/l

Fază accelerată

- blaști >= 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică
- blaști plus promielocite >= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaști)
- bazofile >= 20% în sânge periferic
- trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaști >= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau
- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)

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

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

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) recent diagnosticată, cu cromozom Philadelphia, în fază cronică,
- LGC cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară care a inclus imatinib.

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

Doze

Doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
- 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

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

*Ajustări sau modificări ale dozei*

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



Tabelul 1 Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și<br/>LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi</p> | <p>NAN* &lt;math&gt;1,0 \times 10^9/l&lt;/math&gt; și/sau numărul de trombocite &lt;math&gt;&lt; 50 \times 10^9/l&lt;/math&gt;</p>      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</li> <li>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN &gt;math&gt;1,0 \times 10^9/l&lt;/math&gt; și /sau numărul de trombocite &gt;math&gt;50 \times 10^9/l&lt;/math&gt;.</li> <li>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</li> </ol> |
| <p>CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi</p>   | <p>NAN* &lt;math&gt;&lt; 0,5 \times 10^9/l&lt;/math&gt; și/sau numărul de trombocite &lt;math&gt;&lt; 10 \times 10^9/l&lt;/math&gt;</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</li> <li>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN &gt;math&gt;1,0 \times 10^9/l&lt;/math&gt; și /sau numărul de trombocite &gt;math&gt;20 \times 10^9/l&lt;/math&gt;.</li> <li>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</li> </ol> |

\*NAN = numărul absolut de neutrofile

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

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

Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice: În cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice,





trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

#### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

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

Valori:

- Număr trombocite:  $< 450 \times 10^9/l$
- Număr leucocite:  $< 10 \times 10^9/l$
- Diferențial: lipsa granulocitelor imature și  $< 5\%$  bazofile
- Splină nepalpabilă

Definiții ale Răspunsurilor Citogenetic și Molecular

- Complet: lipsa Ph+
- Parțial: Ph+ 1-35%
- Minor: Ph+ 36-65%
- Minim: Ph+ 66-95%
- Lipsă: Ph+  $> 95\%$

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

Răspuns molecular major: BCR-ABL  $\leq 0,1\%$

Răspuns molecular profund (RM<sup>4.0</sup>): BCR-ABL  $\leq 0,01\%$

Răspuns molecular 4,5 (RM<sup>4.5</sup>) BCR-ABL  $\leq 0,0032\%$

Răspunsul molecular se evaluează la intervale de 3 luni;

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

**Definiție răspuns optim:**

- La 3 luni după diagnostic: BCR-ABL  $\leq 10\%$  sau Ph+  $< 35\%$
- La 6 luni după diagnostic: BCR-ABL  $< 1\%$ , și/sau Ph +  $0\%$
- La 12 luni după diagnostic: BCR-ABL  $\leq 0,1\%$ ,
- În orice moment ulterior: BCR-ABL  $\leq 0,1\%$

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
  - Eșec terapeutic
  - Definiție eșec terapeutic conform ghidului ELN 2013:
    - la 3 luni după diagnostic: Fără RHC, și/sau Ph+  $> 95\%$
    - la 6 luni după diagnostic: BCR-ABL  $> 10\%$ , și/sau Ph +  $> 35\%$
    - la 12 luni după diagnostic: BCR-ABL  $> 1\%$ , și/sau Ph +  $> 0$
    - la 18 luni după diagnostic: pierderea RCC, pierderea confirmată a MMR\*, apariția mutațiilor, anomalii clonale cromozomiale AAC/Ph +
- \* măsurat prin 2 evaluări consecutive ale nivelului BCR-ABL

#### VII. Prescripții

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe bază scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

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

**INDICATII:**

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

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

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției
- Prezenta a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentata prin examen imagistic (IRM sau CT)
- Creșterea ASCG argumentata prin imagini radiologice seriale
- Varsta  $\geq 1$  an

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

- Pacienții cu simptomatologie acuta datorata ASCG unde interventia chirurgicala este indicata
- Hipersensibilitate cunoscuta la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

**3. Doze si mod de administrare:**

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:  $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatiche la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.



4. **Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**
  - Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
  - Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.
5. **Monitorizarea terapeutică a medicamentului**
  - Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
  - Concentrațiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).
6. **Monitorizarea răspunsului la tratament:**
  - Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus
  - Investigatii imagistice (IRM):
    - La fiecare 3 luni in primul an de tratament;
    - la 6 luni in cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;
    - La 12 luni,incepand cu al doilea an de tratament;
7. **Criterii de intrerupere a tratamentului:**
  - Lipsa eficacității clinice (evidentiata prin examene imagistice IRM)
  - Reacții adverse severe sau contraindicații
  - Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
8. **Reluare tratament (condiții):** Urmand criteriile prezentului protocol
9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrica și neurologie ( adulti ), cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurari de Sanatate.  
**Oprirea tratamentului trebuie raportata la CNAS in termen de maximum 10 zile de catre medicul prescriptor.**

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

1. **Metodologia de includere in tratamentul cu Everolimus:**
  - Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
  - Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidența de Categorie 1);
  - Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentata prin imagini radiologice seriale;



- Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;
- 2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**
- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
  - Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.
- 3. Doze și mod de administrare:**
- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
  - Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de prima intenție cu un inhibitor al sistemului Renina-Angiotensina-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidența de Categorie 1)
- 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**
- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
  - Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.
- 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**
- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).
- 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**
- Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
  - Investigatii imagistice (CT sau RMN):
    - La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
    - RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
  - Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;
- 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**
- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
  - Reacții adverse severe sau contraindicații
  - Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
- 8. Reluare tratament (condiții):** Urmand criteriile prezentului protocol
- 9. Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.

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



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

**RUXOLITINIBUM**

**I. Indicație**

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

**II. Criterii de diagnostic**

**Mielofibroza primară**

Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008:

- Criterii majore (obligatorii):
  - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulică
  - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloidă
  - Prezența JAK2V617 sau a altor marker clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale ( pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4)
  - Leucoeritoblastoza
  - Creșterea nivelului seric al LDH
  - Anemie
  - Splenomegalie palpabilă

**Mielofibroza secundară post Policitemie Vera și post Trombocitemie Esențială**

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

**Post PV**

Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 ( pe o scală 0-3) sau grad 3-4 ( pe o scală 0-4)

Criterii adiționale ( pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4)

- Anemia sau lipsa necesitatii flebotomiei in absenta terapiei citoreductive
- Tablou leucoeritoblastic in sangele periferic
- Splenomegalie evolutiva
- Prezența a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere in greutate, transpiratii nocturne, febra de origine necunoscuta

**Post TE**

Criterii necesare (obligatorii):

- Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
- Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 ( pe o scală 0-3) sau grad 3-4 ( pe o scală 0-4)

Criterii adiționale ( pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 5)

- Anemia si scaderea hemoglobinei fata de nivelul bazal
- Tablou leucoeritoblastic in sangele periferic
- Splenomegalie evolutiva

- Prezenta a minim unul din trei simptome constitucionale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
- Valori crescute ale LDH

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

Ruxolitinib este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți (>18 ani) cu mielofibroză primară și secundară.

### IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

#### Doze

##### *Doza inițială*

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>, și de 20 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mm<sup>3</sup>. Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mm<sup>3</sup> și <100000/mm<sup>3</sup>. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

##### *Ajustările dozei*

Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate. Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm<sup>3</sup> sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup>. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mm<sup>3</sup>, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

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

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

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

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

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

Se recomandă ca, la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică, tratamentul cu ruxolitinib să fie întrerupt definitiv dacă aceștia mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

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

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

### VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina și alăptarea.

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

Dacă se menține o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei)

Esec terapeutic, fara ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

## VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naționale de Asigurari de Sanatate.

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

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (C1011), DCI BOSENTANUM

### Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35-60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceratiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

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

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS -1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale noi, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple. Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

### I. Criterii de includere

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

Criterii de diagnostic SSc:

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

| CRITERIU                  | SUBCRITERIU        | SCOR |
|---------------------------|--------------------|------|
| Afecțare cutanată         | Edem al degetelor  | 2    |
|                           | Sclerodactilie     | 4    |
| Leziuni digitale prezente | Ulcerații digitale | 2    |
|                           | Cicatrici stelate  | 3    |





|  |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Telangiectazii                           | Prezente  | 2                     |
| Anomalii ale capilarelor patului unghial | La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare  | 2                     |
| Afectare pulmonară                       | Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs>45 mm Hg / pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă | 2                     |
| Fenomen Raynaud                          | prezent   | 3                     |
| Anticorpi specifici                      | Ac anti-centromer<br>Ac anti-topoizomerază I (Scl-70)<br>Ac anti-ARN-polimerază III   | 3                     |
| <b>Scor Total</b>                        |   | <b>Scor ≥ 9 = ScS</b> |

2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

3. Prezența **ulcerațiilor actuale sau cel puțin a un ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauza ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard. *Ulcerările ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.*

Cicatricile datorate ulcerațiilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerațiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital- arie dureroasă de dezepitalizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerații active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruziune material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coetelor

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulceratiilor digitale reprezentată de blocanțele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

## II. Contraindicații.

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.



- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh
- Concentrații plasmatiche inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului
- Utilizarea concomitentă a ciclosporinei
- Sarcină
- Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure

### III Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia. Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

### IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulcerații digitale noi (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulcerațiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulcerații vindecate timp de 12 săptămâni

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulcerații cu >50%
- ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor : îmbrăcare, îngrijire, apucare etc)

### V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentrațiilor plasmatiche ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatiche ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

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

### SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

Evaluarea ulcerațiilor



|                 |             | Dimensiuni | Durare | Denudare | Cicatrice/<br>Detritus<br>necrotic | Calcificări | Data<br>apariției |
|-----------------|-------------|------------|--------|----------|------------------------------------|-------------|-------------------|
| Mână<br>dreaptă | Deget I     |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget II    |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget III   |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget<br>IV |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget V     |            |        |          |                                    |             |                   |
| Mână<br>stângă  | Deget I     |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget II    |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget III   |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget<br>IV |            |        |          |                                    |             |                   |
|                 | Deget V     |            |        |          |                                    |             |                   |

\*Vor fi evaluate cu predilecție ulcerațiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia ,ulcerații prin extruziune material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor

#### Evaluarea calității vieții

HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)



Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

|  | Fără nici o<br>dificultate<br>(0) | Cu<br>dificultate<br>(1) | Cu mare<br>dificultate<br>(2) | NU<br>pot<br>(3) |
|--|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>IMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE</b><br>Ați putut să:<br>- Vă îmbracați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi?<br>- Vă spălați pe cap?  |                                   |                          |                               |                  |
| <b>RIDICARE</b><br>Ați putut să:<br>- Vă ridicați de pe un scaun obișnuit?<br>- Vă așezați sau să vă ridicați din pat?                   |                                   |                          |                               |                  |
| <b>MÂNCAT</b><br>Ați putut să :<br>- tăiați carne?<br>- Ridicați ceașca sau paharul plin la gură?<br>- Deschideți o cutie nouă de lapte? |                                   |                          |                               |                  |
| <b>MERS</b><br>Ați putut să:<br>- Vă plimbați în aer liber pe teren plat?<br>- Urcăți cinci trepte?                                      |                                   |                          |                               |                  |

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

Baston

Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cîrlig de nasturi,  
Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)

Cadru ajutător pentru mers

Ustensile special adaptate

Cărje

Scaun special adaptat

Scaun cu roțile

Altul (specificați)

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Imbrăcare

Mîncat

Ridicare

Mers



Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână

|   | Fără nici o<br>dificultate(0) | Cu<br>dificultate (1) | Cu mare<br>dificultate<br>(2) | Nu pot<br>(3) |
|---|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|
| <p><b>IGIENA PERSONALA</b></p> <p><b>Ați putut să:</b></p> <p>-vă spălați și să vă ștergeți pe corp?</p> <p>-faceți o baie în cadă?</p> <p>-va așezați și să ridicați capacul de pe WC?</p>                       |                               |                       |                               |               |
| <p><b>INTINDERE</b></p> <p><b>Ați putut să:</b></p> <p>-vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?</p> <p>-vă aplecați să adunați haine de pe jos?</p> |                               |                       |                               |               |
| <p><b>APUCAREA UNOR OBIECTE</b></p> <p>Ați putut să:</p> <p>-deschideți portierele mașinii?</p> <p>-deschideți borcane deja desfăcute?</p> <p>-deschideți și să închideți robinetul?</p>                          |                               |                       |                               |               |
| <p><b>ACTIVITAȚI</b></p> <p><b>Ați putut să:</b></p> <p>-Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?</p> <p>-Vă urcați și să coborâți din mașină?</p>       |                               |                       |                               |               |

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| -Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul? |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:

|  |   |
|--|---|
| Colac de WC încălțat                                     | Cadă de baie cu bară de sprijin                     |
| Dispozitiv/scaun special montat în cadă                  | Dispozitive cu mâner lung pentru apucat             |
| Desfăcător de borcane<br>(pentru borcane deja desfăcute) | Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp |
|  | Altul   |

Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

|                  |                                     |
|------------------|-------------------------------------|
| Igiena personală | Apucarea și desfacerea unor obiecte |
| Întindere        | Cumpărături și treburi gospodărești |

Scale analog vizuale

- În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?  
Nu interferă.....limitare severă
- În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerările cu activitățile dumneavoastră?  
Nu interferă.....limitare severă

Data .....

Semnătură pacient.....

| Evaluare     | Valoarea inițială | Data evaluării inițiale | Valoarea actuală |
|--------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| HAQ-DI       |                   |                         |                  |
| VAS Raynaud  |                   |                         |                  |
| VAS ulcerări |                   |                         |                  |

Prescriptori

Medici din specialitatea reumatologie

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

**Indicatii:**

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

**Posologie si monitorizare:**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

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

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

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

**Grupe speciale de pacienți:**

1. **Copii și adolescenți:** nu există utilizare relevantă a tafamidis la copii și adolescenți.
2. **Vârstnici:** datele la pacienți vârstnici sunt foarte limitate; nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).
3. **Femele aflate la vârstă fertilă** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive corespunzătoare atunci când utilizează tafamidis.

**PRESCRIERE:**

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

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

Continuarea prescrierii se va face pe baza de scrisoare medicala prin sistemul ambulatoriu, de catre un medic primar/ specialist neurolog sau hematolog din zona teritoriala in care locuieste bolnavul. Cel putin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinica ( si, dupa caz si de laborator ), in clinica universitara in care s-a initiat acest tip de tratament.



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

**CRITERII DE INCLUDERE**

Romiplostim este considerat tratament de linia a doua la pacienții adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) splenectomizați, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) precum și la pacienții adulți cu PTI la care splenectomia este contraindicată în cazul imposibilității practicării splenectomiei.

**CRITERII DE EXCLUDERE**

- Insuficiența hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**DOZE**

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

*Doza inițială*

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

*Calcularea dozei*

|   |  |
|---|--|
| Doza inițială sau dozele ulterioare:  | Greutatea* în kg x Doza exprimată în μg/kg = Doza individuală a pacientului în exprimată μg  |
| Volumul care trebuie administrat:   | Doza în μg x $\frac{1 \text{ ml}}{500 \text{ μg}}$ = Cantitatea în ml ce trebuie injectată   |
| Exemplu:  | Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 μg/kg de romiplostim.<br>Doza individuală a pacientului =<br>75 kg x 1 μg/kg = 75 μg<br>Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată =<br>$\frac{75 \text{ μg} \times 1 \text{ ml}}{500 \text{ μg}} = 0,15 \text{ ml}$ |
| * La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 μg/kg (vezi tabelul de mai jos). |  |

*Ajustarea dozelor*

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50 \times 10^9/l$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 μg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor (x 10 <sup>9</sup> /l) | Acțiune  |
|--|--|
| < 50   | Se crește doza săptămânală cu 1 μg/kg  |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive        | Se reduce doza săptămânală cu 1 μg/kg  |
| > 250  | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor<br><br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 <sup>9</sup> /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 μg/kg |

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10<sup>9</sup>/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10<sup>9</sup>/l) și întreruperea tratamentului (400 x 10<sup>9</sup>/l), conform raționamentului clinic.

#### CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 μg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică
4. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
5. necomplianța pacientului

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

Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maxim 10 zile de către medicul prescriptor (prin fax sau e-mail)

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (A16AX07), DCI****SAPROPTERINUM****Criterii de includere:**

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu Diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

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

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

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

*FCU*

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg /zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

*Deficitul de BH4*

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

*Ajustarea dozei*

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

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

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

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o luna la fiecare ajustare a dozei

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere  $\geq 30\%$  a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-răspunși.

evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

### **Criterii de excludere**

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

**Prescriptori:** medici din specialitatea pediatrie din unitatile sanitare nominalizate pentru derularea programului, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate.

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit inchis ale unitatilor sanitare care deruleaza acest program

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (A16AX07), DCI

### PLERIXAFOR

#### Indicatie

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

#### Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

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

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

#### Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Efecte hematologice

- *Hiperleucocitoză*

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste  $50 \times 10^9/l$  trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

- *Trombocitopenie*

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor. Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

- Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Reacții vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Splenomegalie

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

- Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

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