MINISTERUL SĂNĂTĂŢII

Nr. 475 din 26.04.2017

CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 308 din 26.04.2017

ORDIN

privind modificarea şi completarea Ordinului ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

ANEXĂ

    Văzând Referatul de aprobare nr. FB 3.888 din 26.04.2017 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG 642 din 26.04.2017 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

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

    ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi art. 4 alin. (31) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

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

    ministrul sănătăţii şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. - Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

1. Articolul 5 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"Art. 5. - Prescrierea, eliberarea şi decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile Contractului - cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, şi ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului - cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)1b şi (\*\*)1W în sublistele A, B, C - secţiunile C1, C3 şi sublista D;

b) în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate şi ale Normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)1, (\*\*)1b şi (\*\*)1W în secţiunea C2 a sublistei C."

2. Anexa nr. 1 se modifică şi se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătăţii,

Florian - Dorel Bodog

Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

Marian Burcea

ANEXĂ

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98, cod (L032C): DCI FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ

COD PROTOCOL

TIP

DENUMIRE

1.

98

L032C

DCI

PEGFILGRASTIMUM"

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (L04AX05): DCI PIRFENIDONUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ

COD PROTOCOL

TIP

DENUMIRE

1.

220

L014AE

DCI

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ"

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193: DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ

COD PROTOCOL

TIP

DENUMIRE

1.

193

J05AX66

DCI

OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM"

4. După poziţia 225 se introduc doisprezece noi poziţii, poziţiile 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236 şi 237 cu următorul cuprins:

"

NR. ANEXĂ

COD PROTOCOL

TIP

DENUMIRE

1.

226

L01XE02

DCI

GEFITINIBUM

1.

227

L02BB04

DCI

ENZALUTAMIDUM

1.

228

J05AX65 - G7

DCI

COMBINAŢII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)

1.

229

J05AX65 - G4

DCI

COMBINAŢII (LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM)

1

230

L01XC17

DCI

NIVOLUMABUM

1

231

L01XE15

DCI

VEMURAFENIBUM

1

232

L01XE23 - 25

DCI

COMBINAŢII: DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM)

1

233

B06AC02

DCI

ICATIBANTUM

1

234

R03AL04

DCI

COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

1

235

R03AL06

DCI

COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

1

236

R03AC13

DCI

FORMOTEROLUM

1

237

M01AE52

DCI

COMBINAŢII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 81 cod (L002G): DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZA MULTIPLĂ

    Scleroza multipla reprezintă cea mai invalidanta boala a adultului tartar, afectand un număr important de pacienţi la varsta de maxima activitate socio - profesionala, avand deci implicaţii socio - economice semnificative dar şi o alterare severa a calitatii vieţii a acestor pacienţi. Singurul tratament eficient deocamdata aprobat pe plan intern şi internaţional în aceasta afecţiune este cel imunomodulator, la pacienţii diagnosticaţi cu sindrom clinic izolat (CIS), scleroza multipla - forma cu recurente şi remisiuni şi în stadiile iniţiale ale formei secundar progresive, precum şi pentru recurentele care pot sa apara în formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundara a invalidarii severe (fizice şi mentale) la pacienţii cu sindrom clinic izolat (CIS), scleroza multipla (in forma cu recurente şi remisiuni şi în cea cu progresie secundara) intrucat în aceasta afecţiune nu se cunoaşte în prezent un tratament curativ.

    Studiile cost - eficienta au evidentiat în mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat în stadiul de "sindrom clinic izolat" (CIS) (cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a cu administrare i.m. şi pentru glatiramer acetat), cheltuielile directe (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât daca tratamentul se initiaza în formele mai avansate de boala.

I. Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroza multipla în tratamentul imunomodulator

1. diagnostic de certitudine de SM (SM clinic definită conform criteriilor Mc Donald), forma recurent - remisivă sau formă secundar progresivă

2. sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic)

II. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:

1. lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM

2. SM forma primar - progresivă

3. tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă (cu excepţia glatiramer acetatului)

4. sarcina în evoluţie

5. alaptarea

6. intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare

7. alte afecţiuni: afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficieta renala severa

8. imobilizare definitiva la pat (EDSS >= 8)

9. refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul

10. nerespectarea repetata de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicala

III. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

    Medicul curant poate alege ca prima soluţie terapeutica, în funcţie de forma clinica de SM şi complianta pacientului, urmatoarele medicamentele de linia I: Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, Teriflunomidum.

    Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau esec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

    Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice

- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicaţia)

    Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau intreruperea tratamentului administrat

    Eşecul tratamentului imunomodulator constă în:

• prezenţa a 4 sau mai multe pusee pe an (eşecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator - sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puţin 4 recăderi într-un an)

• progresia continuă a bolii

• reacţii adverse severe.

Îîn caz de esec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:

1. întreruperea tratamentului imunomodulator

2. schimbarea medicamentului imunomodulator.

3. Schimbarea cu medicamentul de linia a II - a (Natalizumab) în urmatoarele situatii:

> sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinica iar examenul IRM cerebral şi spinal evidentiaza cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptanta într-un an

> boala are o progresie continua sub tratament de linia I

4. asocierea altor medicamente simptomatice

5. asocierea corticoterapiei de scurtă durată

6. administrarea unui medicament imunosupresor.

A. Interferon beta 1b ( medicamentele biologice corespunzătoare comercializate sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare)

1. Indicaţii:

- formele de scleroza multipla cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5

- sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2010)

- formele de scleroza multipla secundar progresiva cu scor EDSS de până la 6.5

2. Doze şi mod de administrare. 8 milioane Ul/doza, 1 data la 2 zile, subcutatant

3. Observaţii: Studiile clinice arata în general o eficacitate mai mare a acestui medicament la pacienţii cu forme mai severe, chiar şi atunci cand alte produse imunomodulatoare isi scad eficienta în timp, iar complianta pacienţilor pare sa fie mai buna decât în cazul altor produse cu administrare asemanatoare

B. Interferon beta 1a cu administrare intramusculara

1. Indicaţii:

- formele de scleroza multipla cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5

- sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2010)

2. Doze şi mod de administrare: 30micrograme/doza, 1 data pe saptamana, intramuscular

3. Observaţii: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliante datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce ii recomanda în special în formele de inceput ale bolii la pacienţii foarte tineri.

C. Interferon beta 1a cu administrare subcutanata

1. Indicaţii:

- formele de scleroza multipla cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5

- sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala

- recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresiva

2. Doze şi mod de administrare: 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat. La pacienţii între 12 şi 18 ani, se va administra doar în doza de 22 mcg s.c. de 3 ori pe saptamana.

3. Observaţii: studiile comparative cu forma cu administrare intramusculara de interferon beta 1a au aratat ca statistic tratamentul cu doze mari şi administrare frecventa poate avea efecte mai bune din punct de vedere clinic în timp în formele mai agresive de boala, insa pe de alta parte complianta la dozele mari administrate subcutan nu este la fel de buna ca la administarea intramusculara.

D. Glatiramer acetat

1. Indicaţii:

- formele de scleroza multipla cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5

- sindromul clinic izolat

2. Doze şi mod de administrare: 20 mg/doza, o data pe zi, subcutanat. La adulţi, peste 18 ani, se poate lua în considerare 40 mg/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.

3. Observaţii:

a) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon - beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice şi medicale

b) se poate recomanda acest medicament preferenţial la pacienţii la care exista semne clinice şi imagistice de piedere axonala şi atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

c) Este recomandat la pacienţi cu tulburări psihiatrice sau la pacienţii care au dezvoltat simptome psihiatrice sub tratament cu interferon

E. Teriflunomidum

1. Indicaţii: scleroză multiplă recurent - remisivă.

2. Doza şi mod de administrare: 14 mg/doza, o data pe zi, oral

3. Observaţii:

a) nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă

b) precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu Teriflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatatire plasmatica prelungit al natalizumabului

F. Natalizumab

1. Indicaţii:

- medicament de linia a II - a pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I sau teriflunomid nu a putut controla satisfacator activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.

- Medicament de linia I în formele foarte active de boala (mult mai rare): Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă remitentă severă, cu evoluţie rapidă,definită prin 2 sau mai mult recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni evidenţiate cu gadoliniu la IRM craniană sau o creşteresemnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Doze şi mod de administrare: 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani în perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

3. Observaţii:

a) excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului

b) monitorizarea clinica, biologica şi imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediata a tratamentului:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă

- infecţii în special cu germeni condiţionat patogeni

- insuficienţă hepatică

- reacţii de hipersensibilitate

IV. Prescriptori: medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multipla"

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 82 cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: FULVESTRANTUM

I. Indicaţia terapeutica

    Tratamentul neoplasmului glandei mamare, avansat loco - regional, metastatic sau recidivat, cu receptori estrogenici prezenţi, la femeile post - menopauza, în caz de recidiva, în timpul sau după terapia antiestrogenica adjuvanta (la diagnosticul recidivei loco - regionale sau a bolii metastazate), sau în caz de evoluţie sub tratament cu intenţie paliativă cu un antiestrogenic, pentru pacientele cu boala local - avansata sau metastazată.

II. Criterii de includere în tratament

• vârstă >18 ani

• pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic

• stadiul III sau IV, sau boala avansata loco - regional, metastazată sau recidivată

• examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenţi (ER +)

• status post - menopauzal

• dovada progresia bolii, în oricare dintre situaţiile următoare:

o în timpul sau după hormonoterapia adjuvanta, la momentul diagnosticului recidivei loco - regionale sau a determinărilor secundare la distanta SAU

o în timpul sau după hormonoterapia cu intenţie paliativă pentru boala avansata loco - regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

• pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• pe perioada sarcinii şi alăptării;

• insuficienţă hepatică severă.

IV. Doza şi mod de administrare

Denumire comerciala şi forma de prezentare

    FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce conţin 250 mg Fulvestrant în 5 ml soluţie; Excipienţi: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzii şi ulei de ricin.

Doza recomandata la femei adulte (inclusiv vârstnice):

    Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza iniţială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se exista beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

    Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecţii consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1 - 2 minute/injecţie), câte una în fiecare fesă (suprafaţă gluteală). Trebuie acordată atenţie în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso - gluteală datorită vecinătăţii traiectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

    Tratamentul cu fulvestrant trebuie sa continue atâta timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau pana când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabila).

Atenţionări speciale:

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă la pacientele cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă la pacientele cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).

• Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudenţă în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.

• Trebuie acordată atenţie în timpul administrării, în regiunea dorso - gluteală, datorită vecinătăţii traiectului nervului sciatic - risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociata cu locul de administrare.

• Riscul de apariţie a evenimentelor trombo - embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.

• Risc potenţial pentru apariţia osteoporozei.

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen clinic complet

• Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totala, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalina, LDH, albumina serica - periodic

• Examene imagistice - radiografie pulmonara, ecografie abdominala, ex CT / RMN, elastografie glande mamare şi regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasa - periodic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Fulvestrant:

    Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic şi cât va tolera tratamentul.

- Progresie clinica sau imagistica, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:

o Apariţia leziunilor noi

o Progresia bolii la nivelul leziunilor ţintă pre - existente

- Progresie clinica (simptomatologie evidenta care atesta evoluţia bolii - deterioare simptomatica)

- Efecte secundare (toxice) nerecuperate

o Cele mai frecvente reacţii adverse (> 10%; foarte frecvente): greaţa, creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, astenie, reacţii la locul injectării.

o Reacţii adverse frecvente (între 1% şi < 10% incidenţa): infecţii ale tractului urinar, reacţii de hipersensibilitate, anorexie, cefalee, trombo- embolism venos (VTE), vărsături, diaree, creşteri ale bilirubinei, erupţii cutanate tranzitorii, durere de spate.

o Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţa): reducerea numărului de trombocite, insuficienta hepatica, hepatita toxica, creşterea nivelului gama - GT

- Decizia medicului

- Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

    Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală."

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (L004C): DCI BEVACIZUMAB se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: BEVACIZUMABUM

A. Definiţia afecţiunii: Cancer colorectal

I. Stadializarea afecţiunii: metastatic

II. Criterii de includere

1. Cancer colorectal metastatic în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere).

2. La pacienţi cu:

a) vârsta >18 ani

b) funcţie hemato - formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF: neutrofile > 1,5 x 109/L, trombocite > 100 x 109/L şi Hemoglobină > 9 g/L, bilirubina serică < 1,5 x LSN, fosfataza alcalină < 2,5 x LSN sau < 5 x LSN în prezenţa metastazelor hepatice; ALT şi AST < 2,5 x LSN sau < 5 x LSN în prezenţa metastazelor hepatice; creatinină serică < 1,5 x LSN sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

III. Criterii de excludere din tratament:

1. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

2. Tratamentul se opreşte în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.

3. Tratamentul se opreşte în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia

4. Instalare de efecte secundare severe:

- perforaţie gastro - intestinală

- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4

- evenimente tromboembolice arteriale

- embolism pulmonar, care pune în pericol viaţa (gradul 4), iar pacienţii cu embolism pulmonar de grad < /= 3 trebuie atent monitorizaţi.

IV. Tratament

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc sau 15mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice citostaticelor)

V. Monitorizarea tratamentului (clinic şi paraclinic)

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice

- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Reluare tratament (condiţii)

- dupa tratarea efectelor adverse.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Definiţia afecţiunii: Cancer mamar

    Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicaţii:

a) în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastatic

b) în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienţii la care s-au administrat scheme terapeutice conţinând taxani şi antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluşi din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina

II. Criterii de includere:

a) Vârstă peste 18 ani

b) Prima linie de tratament

c) ECOG 0 - 1

d) Status HER2 negativ (IHC O /+ 1 sau FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate)

e) Stadiu metastatic

f) Neu > 1.500/mm3, tr > 100.000/mm3

g) Bilirubină < 1,5 mg/dl

h) Creatinină < 2 mg/dl

i) AST/ALT < 2 x vn (5 xvn în cazul metastazelor hepatice)

j) PT/PTT < 1,5 x vn, INR < 1,5 x vn

k) Proteinuria absentă (dipstick)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) Afecţiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)

b) Antecedente de AVC

c) Antecedente de tromboză venoasă profundă

d) Proteinurie

e) Progresia bolii

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Forma de administrare:

a) i.v. 10 mg/kgc, la 2 săptămâni

b) i.v. 15 mg/kgc, la 3 săptămâni

VI. Monitorizare:

a) Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;

b) Evaluarea imagistică.

VII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală

C. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar

    Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (si de menţinere a beneficului terapeutic al chimioterapei de linia intai) al pacienţilor cu cancer pulmonar non - microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

I. Stadializarea afecţiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:

-- Tratament de linia l-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,

- vârsta >18 ani,

- status de performanţă ECOG 0 - 1,

- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).

- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF neutrofile > 1500 /mm3, trombocite > 100000/mm3 şi hemoglobină > 9 mg/dL, bilirubina serică < 1,5 mg/dL, ALT şi AST < 5 x LSN; creatinină serică < 1,5 x LSN

III. Tratament

- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.

- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienţii vor fi urmăriţi imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Hipersensibilitate la medicamentele obţinute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alţi anticorpi recombinanţi umani sau umanizaţi.

- Istoric de hemoptizie mare

- Istoric de boală cardiacă:

a) Insuficienţă cardiacă >clasa IINYHA

b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)

c) Hipertensiune necontrolată medicamentos

- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile

- Metastaze cerebrale netratate

VI. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

D. Definiţia afecţiunii - cancer renal

I. Stadializarea afecţiunii

- stadiul metastatic/local avansat

II. Criterii de includere

- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar

- Pacienţi cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia l-a în asociere cu interferon alfa - 2b

- vârsta >18 ani

- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGFR

III. Tratament

-10 mg/kgc, q2w, în combinaţie cu interferon alfa;

- doza de bevacizumab nu se reduce;

- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice interferon - alfa).

IV. Monitorizarea tratamentului

- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare)

- funcţia hepatică, medulară (lunar)

- investigaţii imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de evoluţie.

V. Criterii de excludere din tratament:

• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

• Status de performanţă ECOG > 3

• Perforaţie intestinală

• Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 zile

• Istoric de boală cardiacă:

- Insuficientă cardiacă >clasa IINYHA

- Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)

- Hipertensiune necontrolată medicamentos

- Tromboza venoasă/condiţii trombembolice fără tratament

- Tromboză arterială

VI. Reluare tratament (condiţii)

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul

a) apariţiei unei tromboze venoase

b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.

VII. Prescriptori

- medici specialişti oncologie medicală."

8. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 89, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane Ul/m2, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei.

- La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA.

- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) pot necesita şase luni sau mai mult.

- Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranţă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.

    MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

• evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se intrerupe daca este cazul;

• dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co - morbiditati:

• Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

• Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

IV. PRESCRIPTORI:

    Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico - paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane Ul/m2, administrate zilnic, subcutanat.

- S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA, 5 milioane Ul/m2, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara - C), 20 mg/m2, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).

- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 - 5 milioane Ul/m2 şi zi). MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:

o întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

• evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se intrerupe daca este cazul;

• dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co - morbiditati:

• Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

• Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non - responder:

- Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.

IV. PRESCRIPTORI:

Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico - paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puţin una dintre următoarele caracteristici:

o masă tumorală mare (> 7 cm),

o apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),

o simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne),

o splenomegalie depăşind zona ombilicului,

o obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie,

o afectare orbitală sau epidurală,

o efuziune seroasă sau leucemie.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa - 2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.

- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experienţă clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă şi prednisolonă).

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

• evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se intrerupe daca este cazul;

• dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co - morbiditati:

• Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

• Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

IV. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielom multiplu

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico - paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie.

II. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa - 2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane Ul/m2, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

• afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

• reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);

• evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se intrerupe daca este cazul;

• dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co - morbiditati:

• Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

• Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

IV. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

E. Definiţia afecţiunii

- Melanom Malign

I. Stadializarea afecţiunii Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico - paraclinici etc.)

    Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. Criterii de excludere din tratament:

• Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)

• Granulocitele < 500/mm3

• ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale

• Antecedente de afecţiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe

• Disfuncţie renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze

• Epilepsie şi/sau funcţie compromisă a sistemului nervos central (SNC)

• Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată

• Hepatită cronică la pacienţi care sunt sau au fost trataţi recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.

• Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente

• Transplant cu tratament imunosupresor

• Afecţiune tiroidiană preexistentă, cu excepţia cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convenţional

• Existenţa sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicide

• Alăptarea

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)

• Granulocitele < 500/mm3 (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mm3 (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)

• ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)

• Intoleranţa persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b

• Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia),

• Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)

• Prelungirea markerilor de coagulare la pacienţii cu hepatită cronică

• Afecţiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente

• Depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid

• Alăptarea

V. Tratament

    Terapie de inducţie: interferon alfa - 2b intravenos, 20 milioane Ul/m2 zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

    Tratament de întreţinere, 10 milioane Ul/m2 subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

    Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienţii cu toleranta dificila a dozelor mari): interferon alfa - 2b subcutanat, 3 milioane Ul/m2, 3 zile pe saptamana.

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate)

    Testele hematologice standard şi analizele de biochimie a sângelui (numărul total şi diferenţiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliţi, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică şi creatinină serică) trebuie efectuate la toţi pacienţii înainte şi apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

    Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei

    Electrocardiograma trebuie efectuată înainte şi în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienţii cu tulburări cardiace preexistente şi/sau care sunt în stadii avansate de cancer înainte de iniţierea tratamentului, la toţi pacienţii trebuie efectuat un examen oftalmologie

    Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

    La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

    Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VII. Reluarea tratament

    După remiterea reacţiei adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

VIII. Prescriptori Medici specialişti oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

F. Definiţia afecţiunii Tumoră carcinoidă

I. Stadializarea afecţiunii - Tumoră carcinoidă

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

    Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu "sindrom carcinoid".

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

    Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa - 2b.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate)

    Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

    Întrerupere tratament în caz de afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se intrerupe daca este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co - morbiditati

    Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non - responder NA

- Non - compliant NA

    Reluare tratament (condiţii) - NA

VI. Prescriptori - Medici specialisti oncologie medicala."

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97 cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: ERLOTINIBUM

A. Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non - microcelular

I. Indicaţii:

a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho - pulmonar non - microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR

b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă după tratamentul chimioterapie de primă linie

c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 3;

c) NSCLC local avansat/metastazat;

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficienţă hepatică sau renală severă;

b) comorbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcina/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

e) prezenţa/apariţia mutaţiei punctiforme T790M a EGFR;

f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile;

V. Forma de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg

VI. Monitorizare: imagistic (ex CT, +/- PET - CT);

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

B. Definiţia afecţiunii - Cancer de pancreas confirmat histo - patoiogic sau citoiogic

I. Stadializarea afecţiunii

- stadiul local avansat sau metastatic

II. Criterii de includere

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic sau boala local avansata;

- ECOG: O - 2;

- vârsta >18 ani

- funcţie hepatică şi hematologică în limite normale.

III. Tratament

-100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;

- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;

- până la progresia bolii

IV. Monitorizarea tratamentului

- funcţia hepatică şi hemologică (lunar);

- investigaţii imagistice: eco, CT

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersenzibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

- Non - compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VI. Prescriptori

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

10. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 98, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: PEGFILGRASTIMUM

I. Indicaţii:

- reducerea duratei neutropeniei şi incidenţei neutropeniei febrile la pacienţii adulţi tratati cu chimioterapie citotoxica în boli maligne cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primara a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile >= 20%

- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenta negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)

2. Profilaxie secundara a neutropeniei febrile:

- infecţii documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrila;

- toleranta dificila la tratament adjuvant, care compromite intentia curativa, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boala (OS; DFS)

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. leucemie mieloidă cronică

3. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară

4. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

    Pegfilgrastimum se administreaza subcutanat în doza totala de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puţin 24 ore dupa terapia citostatica.

Monitorizarea tratamentului:

- ex clinic:

o semne vitale: temperatura, puls, tensiune arteriala

o apariţia edemelor

o dimensiunile splinei

- hemoleucograma

- probe hepatice şi renale

- albumina serica

- probe bacteriologice

- ex sumar de urina - identificarea semnelor de glomerulonefrita acuta

- radiografie toracica; ecografie abdominala sau investigata imagistice specifice ori de cate ori este considerat clinic necesar

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acuta (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febra şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile

- Rectii de hipersensibilitate

IV. Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi."

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102 cod (L037C): DCI CETUXIMAB se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: CETUXIMABUM

A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII: cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII: cancer colorectal stadiul IV

II. CRITERII DE INCLUDERE

    Cetuximab este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic.

- în asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)

- ca tratament de prima linie în asociere cu FOLFOX

- în monoterapie la pacienţii la care terapia pe baza de oxaliplatina şi irinotecan a eşuat şi care prezintă intoleranta la irinotecan

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

- Boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară

- Sarcină / alăptare

- ECOG >/= 3

- Reacţii adverse de tip şoc anafilactic severe legate de perfuzie

- Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oara şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

- Tumori KRAS mutant

IV. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

    În toate indicaţiile, cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Doza iniţială este de 400 mg cetuximab pe m2 de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg cetuximab pe m2.

    Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

    Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii sau apariţia de reacţii adverse netratabile.

    Dacă în timpul tratamentului cu Cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

V. MONITORIZARE TRATAMENT

    Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio - pulmonară preexistentă.

    Se recomandă determinarea concentraţiilor serice de electroliţi înaintea tratamentului cu cetuximab şi periodic în timpul tratamentului.

    Evaluare imagistică.

VI. PRESCRIPTORI

- medici specialişti oncologie medicală

B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:

    Cancer cu celule scuamoase avansat local/metastatic al capului şi gâtului

II. CRITERII DE INCLUDERE

    Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap şi gât sau în cancerul recurent şi/sau metastatic

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară

3. Sarcină / alăptare

4. ECOG >/= 3

5. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de perfuzie

6. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. TRATAMENT

    Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

    Cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe m2 de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/m2 înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

    Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).

    Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. MONITORIZARE

    Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei.

    Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio - pulmonară preexistentă. Evaluare imagistică.

VII. PRESCRIPTORI: medici specialişti oncologie medicală."

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103 cod (L038C): DCI SORAFENIB se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: SORAFENIBUM

A. Definiţia afecţiunii - Carcinomul hepatocelular (CHC)

I. Criterii de iniţiere a tratamentului cu sorafenib

- CHC nerezecabil, local avansat/ metastatic sau,

- Contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanta sau a co- morbiditatilor asociate sau,

- CHC potenţial rezecabil care refuza intervenţia chirurgicala sau,

- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale

    Diagnosticul de carcinom hepatocelular este susţinut prin:

a) Pentru tumori < 1 cm apărute pe hepatita cronica/ciroza cunoscuta: prin doua investigaţii imagistice (CT multi - detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato - specifica/contrast dinamic) sau,

b) Pentru tumori > 1 cm apărute pe hepatita cronica/ciroza cunoscuta printr-o investigaţie imagistica (CT multi - detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato - specifica/contrast dinamic) sau

c) Examen histopatologic (HP). Puncţia biopsie hepatică cu examen HP este necesară la pacienţii fără ciroză hepatică şi la pacienţii cu hepatită/ciroză hepatică cunoscută la care examinările imagistice sunt neconcludente pentru CHC

- Vârsta >18 ani.

- Indice de performantă ECOG 0 - 2.

- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:

a) Hb> 9 g/dl, Le > 3.000/mm3, N > 1.000/mm3, Tr > 60.000/mm3

b) Probe hepatice: bilirubina totală <2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

c) Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2LSN).

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

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

- Pacienţii pediatrici: nu au fost studiate siguranţa şi eficacitatea terapiei cu sorafenib la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).

- La pacienţii trataţi cu sorafenib s-a observat o creştere a incidenţei hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea a fost în general uşoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament şi a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială va fi supravegheată în mod constant şi tratată, dacă este necesar, conform practicilor medicale standard

- Pacienţii vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani)

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

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

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

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Status de performantă ECOG > 3

- Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child - Pugh C)

- Boala ischemica acuta: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6

- Hipertensiune arteriala necontrolata

- Sarcină/alăptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parţial sau boală stabilă

- Beneficiu clinic.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporara / definitiva, la latitudinea medicului curant):

• controlul toxicităţii cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea şi/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.

• în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.

• dacă un eveniment hemoragie necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.

• la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua înconsiderare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.

• apariţia perforaţiei gastro - intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.

• ca măsură de precauţie, ia pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

- Boala progresivă documentată clinic şi imagistic

- Absenta beneficiului clinic

- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control

- Decizia medicului oncolog curant

- Deces.

V. Tratament

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

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

VI. Monitorizarea tratamentului

    Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcţie de simptomatologie. Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

    Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).

    La pacienţii la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VII. Prescriptori

    Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

    Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

B. Definiţia afecţiunii: carcinomul renal

I. Criterii de includere în tratament

1. Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil pentru următoarele categorii de pacienţi:

- La pacienţi netratati anterior sistemic,

- Trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinaza sau inhibitori de m - TOR sau anti - VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau,

- Trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinaza şi inhibitori de m - TOR care au progresat sub aceste terapii

- Trataţi anterior cu interferon - alfa sau interleukina - 2 sau care nu se califica pentru aceste terapii

2. Vârsta >18 ani

3. Indice de performanţă ECOG 0 - 2

4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:

- Hb> 9 g/dl, Le > 3.000/mm3, N > 1.000/mm3, Tr > 60.000/mm3

- Probe hepatice: bilirubina totală <2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

II. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Status de performantă ECOG > 3

- Insuficientă hepatică severă (Clasa Child - Pugh C)

- Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6 luni)

- Hipertensiune arteriala necontrolata

- Sarcină/alaptare

III. Criterii de continuare a tratamentului:

- Răspuns complet, parţial sau boală stabilă

- Beneficiu clinic

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant)

• controlul toxicităţii cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea şi/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.

• în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.

• dacă un eveniment hemoragie necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.

• la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua înconsiderare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.

• apariţia perforaţiei gastro - intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.

• ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

- Boala progresivă documentată clinic şi imagistic

- Absenţa beneficiului clinic

- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control

- Decizia medicului oncolog curant

- Deces.

V. Tratament

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

    Perioada de tratament: Conform RCP, tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

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

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

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

VI. Monitorizare

    Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcţie de simptomatologie.

    Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

    Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).

    La pacienţii la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VII. Prescriptori

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

C. Definiţia afecţiunii: carcinomul tiroidian

I. Indicaţii:

    Tratamentul pacienţilor cu carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hurthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

II. Criterii de includere:

a) Diagnostic de carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hurthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

b) Carcinom tiroidian diferentiat refractar la iod radioactive (IRA) definit ca:

• prezenţa unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau

• administrarea cumulată de IRA > 22,2 GBq sau

• apariţia progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau

• după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul faţă de celălalt

c) Vârstă >18 ani

d) ECOG 0 - 2

e) TSH <0,5 mU/L

f) Leziuni măsurabile conform RECIST

g) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:

o Hb> 9 g/dl, Le > 3.000/mm3, N > 1.000/mm3, Tr > 60.000/mm3

o Probe hepatice: bilirubina totală <2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN

o Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN)

h) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)

III. Criterii de excludere:

a) Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)

b) Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child - Pugh C)

c) Boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (in ultimele 6 luni)

d) Hipertensiune arterială necontrolată

e) Sarcină/alaptare

f) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

a) Toxicitatea cutanată

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

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

d) ICC - la pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua înconsiderare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib

e) apariţia perforaţiei gastro - intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.

f) ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

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

VI. Forma de administrare:

    Doza: 400 mg x 2/zi p.o.

    Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

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

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

    Ajustări ale dozei: Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conţinut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenţionează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puţin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar de apă.

    Conform RCP, în cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferenţiat, doza de sorafenib va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg şi un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

    Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de sorafenib poate fi scăzută la 400 mg zilnic (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) şi în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei la un comprimat de 200 mg o dată pe zi.

    După ameliorarea reacţiilor adverse non - hematologice, doza de sorafenib poate fi crescută.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

    Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

    Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (şi tratarea ei dacă este necesar).

    La pacienţii la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

    Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

    Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi."

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 107 cod (L042C): DCI SUNITINIB se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: SUNITINIBUM

I. Indicaţii:

1. Carcinomul renal (RCC) avansat şi/sau metastatic

2. Tumorii stromale gastro - intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei

II. Criterii de includere pentru indicaţia - carcinom renal:

a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare

b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivata / metastatica):

i. care nu au primit tratament sistemic anterior

ii. dupa tratament anterior cu citokine (interferon si/sau interleukina - 2) sau nu se califica pentru aceste terapii

c. vârstă >18 ani

d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

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

i. probe hepatice: bilirubină totală < 1,5 x LSN, AST sau ALT < 2 x LSN;

ii. probe renale: CICr > 30 mUmin, proteine urinare = O, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile > 1 x 109/L, hemoglobina > 9 g/dL (5,6 mmol/L), număr de trombocite > 75 x 109/L

f. valori normale ale TA (TA sistolică< 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

g. poate fi administrat la pacienţi cu insuficienta hepatica Child - Pugh A sau B

Criterii de includere pentru indicaţia - GIST:

a. Diagnostic histopatologic de tumora stromala gastro - intestinala (GIST), confirmat imunohistochimic

b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)

c. Pacienţi trataţi cu imatinib în prima linie şi care au progresat sau nu au tolerat acest tratament

d. vârstă >18 ani

e. Indice de performanţă ECOG O, 1 sau 2

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

i. probe hepatice: bilirubină totală < 1,5 x LSN, AST sau ALT < 2x LSN;

ii. probe renale: CICr > 30 mUmin, proteine urinare=0, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile > 1 x 109/L, hemoglobina > 9 g/dL (5,6 mmol/L), număr de trombocite > 75 x 109/L

g. valori normale ale TA (TA sistolică< 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg)

h. poate fi administrat la pacienţi cu insuficienta hepatica Child - Pugh A sau B

III. Tratament

    Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

• Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni

• Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

• Doza minimă - 25 mg

• Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală

• Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

• Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

• Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child - Pugh A şi B)

• Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. Reacţii adverse: apariţia toxicităţilor inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 - 2006

b. Co - morbidităţi:

i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum

1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)

2. bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice

3. insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică

4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor

5. embolism pulmonar

iii. Disfuncţie hepatică severă Clasa Child - Pugh C

Criterii de excludere:

b. metastaze cerebrale necontrolate neurologic

c. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by - pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

d. insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

e. hemoragie gastro - intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

f. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro - intestinală sau abces intra - abdominal, în urmă cu o lună

g. diateze hemoragice, coagulopatii

h. plăgi dehiscente

i. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

j. tratamente anterioare cu agenţi anti - VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) k. sarcină

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar / definitv la latitudinea medicului curant)

• Hipertensiune arterială severă

    Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.

• Disfuncţie hepatică severă Clasa Child - Pugh C

• Manifestări clinice de ICC

• Fracţie de ejecţie cu 20% sub valoarea de la iniţierea tratamentului şi fără dovezi clinice de ICC\*

• Microangiopatie trombotică

• Pancreatita

• Insuficienţă hepatică

• Sindrom nefrotic

• Formarea unor fistule

• Intervenţii chirurgicale majore

    Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.

• Edem angioneurotic determinat de hipersensibilitate

• Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant

• Fasceită necrozantă

• Hipoglicemie (se recomandă întreruperea temporară a sunitinibului)

\* Se recomandă întreruperea dozei de sunitinib şi/sau reducerea dozei administrate dacă fracţia de ejecţie scade cu 20% din valoarea de la iniperea tratamentului şi nu sunt dovezi clinice de ICC\*

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico - paraclinici şi periodicitate)

• La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii

• Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic şi ori de câte ori se consideră necesar (în funcţie de toxicitatea constatată)

• Glicemia se monitorizează regulat la pacienţii diabetici

• Pacienţii cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulante (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluaţi periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) şi examen fizic

• Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se

recomandă evaluări periodice ale FEVs)

• Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic

• Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

• Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

VII. Prescriptori

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

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 111 cod (L046C): DCI TEMOZOLOMIDUM se abrogă.

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 114 cod (L049C): DCI DOCETAXELUM se abrogă.

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: ATOMOXETINUM

I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii

    Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

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

II. Stadializarea afecţiunii

    Debut înainte de vârsta de 5 ani.

    Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

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

III. Criterii de includere

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

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD - 10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

IV. Tratament

1. Dozare

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

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

Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

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

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

Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni

b. La adulţi: 6 - 12 luni

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

V. Evaluare iniţială

    Examen cardiologie (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii şi adolescenţi:

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

    Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

b. La adulţi:

    Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.

    Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic

- Lipsa complianţei terapeutice

VIII. Prescriptori

    Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

    Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist."

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 162 cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiţia afecţiunii

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

II. Stadializarea afecţiunii

    Debut înainte de vârsta de 5 ani.

    Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

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

III. Criterii de includere

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

4. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

3. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

4. Durată

    Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

V. Evaluare iniţială

    Examen cardiologie (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

    Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)

- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic

- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

    Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi. Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist."

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173 cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: TRABECTEDINUM

I. Indicaţii:

a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuri moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) În asociere cu doxorubicina lipozomala pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recădere.

II. Criterii de includere:

a) Liposarcoame şi leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, dupa eşecul tratamentului cu antracicline şi ifosfamida

b) Vârstă >18 ani

c) Număr absolut neutrofile > 1.500/mm3

d) Număr de trombocite > 100.000 /mm3

e) Bilirubină < limita superioară a valorilor normale (LSVN)

f) Fosfataza alcalină (FAL) < 2,5 x LSVN (dacă creşterea este de origine osoasă se va lua în consederare valoarea izoenzimelor hepatice 5 - nucleozidază sau gamma - glutamil transpeptidazei)

g) Albumină > 25 g/l

h) AST şi ALT < 2,5 x LSVN

i) Clearance creatinină > 30 ml/min (monoterapie), concentraţia plasmatică a creatininei < 1,5 mg/dl (132,6 mmol/l) sau clearance creatinină > 30 ml/min (tratament asociat)

j) Creatin fosfokinaza (CPK) < 2,5 x LSVN

k) Hemoglobină > 9 g/dl.

III. Criterii de excludere:

a) Alte tipuri de sarcoame de parti moi (cu excepţia celor precizate mai sus)

b) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.

c) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

d) Alăptare

e) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

f) Lipsa de răspuns terapeutic

IV. Criterii de reducere a dozei /întrerupere definitivă a tratamentului (la latitudinea medicului curant):

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile

b) Trombocitopenie sub 25.000/mm3

c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21

e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sa 4 (greaţă, vărsături, astenie, etc.)

    Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Sarcoame de ţesuturi moi

Cancer ovarian

Trabectedin

Trabectedin

DLP

Doza inipaiă

1,5 mg/m2

1,1 mg/m2

30 mg/m2

Prima reducere

1,2 mg/m2

0,9 mg/m2

25 mg/m2

A doua reducere

1 mg/m2

0,75 mg/m2

20 mg/m2

    Reescaladarea dozei nu este permisă. Atenţionări:

• Insuficienţa hepatica

• Insuficienţa renală

• Neutropenia şi trombocitopenia

• Greaţă şi vărsături

• Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)

• Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice

• Reacţii la locul de injectare

• Reacţii alergice

• Disfuncţia cardiacă

• Alte reacţii

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

VI. Forma de administrare:

a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5mg/m2 suprafaţă corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni

b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m2 suprafaţă corporală în 3 ore (piv), după DLP, la 3 săptămâni.

    Doza iniţială DLP se va face cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. Înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

VII. Monitorizare:

• parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK pe parcursul tratamentului.

• se va monitoriza imagistic evoluţia bolii.

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală."

19. La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182 cod (A16AX07 - S): DCI SAPROPTERINUM pct. Prescriptori, se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriţie şi boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program."

20. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193: DCI OMBITASVIRUM + PARITAPREVIRUM + RITONAVIRUM + DASABUVIRUM se se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum + Dasabuvirum

I. Pacienţii cu Fibroză 3 sau F4 (ciroză compensată)

1. Criterii de includere

a) Pacienţii cu F3 naivi (făra tratamente antivirale anterioare)

b) Pacienţii cu F3 experimentaţi la tratamentul cu interferon

c) Pacienţii cu F4 (ciroză compensată - Child Pugh < 6) naivi

d) Pacienţii cu F4 (ciroză compensată Child - Pugh< < 6) experimentaţi la tratamentul cu interferon

e) Pentru coinfectia VHC + HIV, - tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV

f) Pacienţii cu co - infectie sau infecţie ocultă cu virus B vor face concomitent tratament cu analogi nucleozidici/tidici (Lamivudina/ Entecavir/Tsnofovir)

g) Pacienţii cu hepatocarcinom - pot fi tratati daca au indicaţie de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecţie sau ablaţie, fără semne de recurenţă (CT/IRM cu substanţă de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienţii cu hepatocarcinom trataţi anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice ( Metavir) prin:

• Punctie biopsie hepatica (PBH)sau

• Fibromax

b. ARN - VHC cantitativ (peste limita de detecţie - 15 Ul/ml) - indiferent de valoare.

c. Transaminazele sehce (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubină

g. TP (INR) - pentru F - 4 se calculează scorul Child - Pugh care trebuie să fie < 6

h. AFP în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 mg/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic - rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune şi CT şi sau IRM cu substanţă de contrast)

l. Endoscopie ( varice esofagiene.risc de sangerare.gastropatie portal - hipertensivă)

m. Evaluarea existenţei unor infecţii concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB şi Ac anti VHD),HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

• Consumul de alcool

• Sindrom metabolic - NASH

• Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc) - consultarea şi acordul specilistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea şi inregistrarea corecta şi completa a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicatiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

    Atentionari:

    Se recomandă prudenţă la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcţie de comorbidităţile existente

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato - renal - actual sau antecedente): scorul Child - Pugh> 6 puncte)

b. Cancerele hepatice care nu au indicaţie de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puţin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c. Contraindicaţiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

4. Tratament

a. DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineaţa cu alimente,

b. DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

a. La sfârşitul tratamentul (săptămâna 12)

• evaluare biochimică - (AST,ALT, scorul Child la pacienţii cu F4)

• Viremia cantitativă ARN - VHC

b. Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului

• viremia cantitativa

c. Pacienţii cu F3 vor fi evaluaţi viremic ARN - VHC la 48 săptămâni şi daca viremia se menţine nedectabilă se incheie monitorizarea

d. Pacienţii cu F4 vor fi evaluaţi la fiecare 6 luni biochimic, ecografic,,endoscopic (riscul de decompensare,de HDS şi HCC se menţine)

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Răspuns viral sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

b. Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c. Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN - VHC.

8. Prescriptori

    Medicii specialişti în gastroenterologie şi medicii specialişti în boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanta, Craiova, Galaţi, lasi, Oradea, Sibiu, Targu Mureş, Timişoara.

II. Pacienţii cu hepatita cronică virală C stadiul F2

1. Criterii de includere:

a) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu crioglobulinemie mixta,

b) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu boala renala asociata infecţiei cu virus C (glomerulo - nefrita membrano - proliferativă),

c) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu limfom cu celule B non - Hodgkin la care prin tratamentul curativ standard se poate inregistra o exacerbare a replicării virale C.

d) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu hemofilie

e) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu talasemie majoră

f) Pacienţii cu F2 naivi şi experimentaţi cu hepatocarcinom - pacienţii pot fi tratati daca au indicaţie de transplant hepatic sau HCC a fost tratat prin rezecţie sau ablaţie, fără semne de recurenţă (CT/IRM cu substanţă de contrast) la 6 luni de la procedură. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere că la pacienţii cu hepatocarcinom trataţi anterior s-a constatat o rată de recidivă a bolii neoplazice de aproximativ 50%, din care cea mai mare parte (70%) au prezentat forme grave, multicentrice, la care nu s-a putut efectua tratament curativ.

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice ( Metavir) prin:

• Punctie biopsie hepatica (PBH)sau

• Fibromax

b. ARN - VHC cantitativ (peste limita de detecţie - 15 Ul/ml) - indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubină

g. TP (INR)

h. AFP. În cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 mg/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic - rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune şi CT şi sau IRM cu substanţă de contrast)

l. Endoscopie (varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal - hipertensivă)

m. Evaluarea existenţei unor infecţii concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB şi Ac anti VHD),HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

• Consumul de alcool

• Sindrom metabolic - NASH

• Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare,cardiace,renale,etc) - consultarea şi acordul specilistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completa a medicamentelor utilzate de pacient în vederea evitării contraindicatiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum.

    Atentionari:

    Se recomandă prudenţă la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcţie de comorbidităţile existente

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva, Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato - renal - actual sau antecedente): scorul Child - Pugh> 6 puncte)

b. Cancerele hepatice care nu au indicaţie de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puţin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c. Contraindicaţiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

4. Tratament

    DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineaţa cu alimente, DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

    Se va face în colaborare cu medicii specialişti care au stabilit diagnosticul afecţiunii asociate, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase respective.

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Răspuns viral sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

b. Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c. Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.ln acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN - VHC.

8. Prescriptori

    Medicii specialişti în gastroenterologie şi medicii specialişti în boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanta, Craiova, Galaţi, lasi, Oradea, Sibiu, Targu Mureş, Timişoara în colaborare cu medicii specialişti care au stabilit diagnosticul afecţiunii asociate.

III. Personalul medical

1. Criterii de includere

    Personalul medical: medici, asistente medicale,infirmiere care prin activitatea lor (proceduri diagnostice,terapeutice,chirurgicale) riscă să transmită infecţia cu virus C pacienţiilor pe care îi au în îngrijire, indiferent de stadiul fibrozei: F0,F1,F2,F3,F4 (ciroze compensate)

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice (Metavir) prin:

• Punctie biopsie hepatica (PBH) sau

• Fibromax

b. ARN - VHC cantitativ (peste limita de detecţie - 15 Ul/ml) - indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubină

g. TP (INR) - pentru F - 4 se calculează scorul Child - Pugh care trebuie să fie < 6

h. AFP. În cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 mg/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic - rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune şi CT şi sau IRM cu substanţă de contrast)

l. Endoscopie ( varice esofagiene,risc de sangerare,gastropatie portal - hipertensivă)

m. Evaluarea existenţei unor infecţii concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB şi Ac anti VHD), HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

• Consumul de alcool

• Sindrom metabolic - NASH

• Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare, cardiace, renale, etc) - consultarea şi acordul specialiştilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea şi înregistrarea corecta şi completa a medicamentelor utilzate de pacient în vederea evitării contraindicatiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

    Atentionari:

    Se recomandă prudenţă la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcţie de comorbidităţile existente

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva, Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato - renal - actual sau antecedente): scorul Child - Pugh> 6 puncte)

b. Cancerele hepatice care nu au indicaţie de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puţin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c. Contraindicaţiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

4. Tratament

    DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineaţa cu alimente,

    DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara cu alimente.

5. Durata tratamentului 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

• ALT, AST, viremie la terminarea tratamentului

• Viremie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

• Pacienţii care au avut F0,F1,F2,F3 - vor efectua viremie (ARN - VHC) la 48 săptămâni de la terminarea tratamentului şi dacă acesta va fi nedectabilă vor fi scoşi din evidenţă.

• Pacienţii cu F4 vor fi monitorizaţi la 6 luni conform protocolului de urmărire a cirozelor hepatice (ALT;AST,AFP,evaluarea scorului Child - Pugh, I ecografie eventual CT/IRM cu substanţă de contrast).

7. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Răspuns viral sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

b. Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c. Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN - VHC.

8. Prescriptori

    Medicii specialişti în gastroenterologie şi medicii specialişti în boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanta, Craiova, Galaţi, lasi, Oradea, Sibiu, Targu Mureş, Timişoara.

IV. Pacienţi cu insuficienţă renală cronică

1. Criterii de includere

    Pacienţii aflaţi în dializa cronică,pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30ml/min la 1,73 m2, creatinina mai mare de 2mg/dL), cu fibroza F2 - F3 - F4 (ciroza compensata)

2. Evaluarea preterapeutică

a. Evaluarea fibrozei hepatice ( Metavir) prin:

• Punctie biopsie hepatica (PBH)sau

• Fibromax

b. ARN - VHC cantitativ (peste limita de detecţie - 15 Ul/ml) - indiferent de valoare.

c. Transaminazele serice (ALT,AST) indiferent de valoare

d. Hemograma

e. Albumina serica

f. Bilirubină

g. TP (INR) - pentru F - 4 se calculează scorul Child - Pugh care trebuie să fie < 6

h. AFP. În cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 mg/ml, se recomanda examen CT sau IRM abdomen cu substanta de contrast i.v.

i. Creatinina serică

j. Clearece creatininic - rata de filtrare glomerulară

k. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC va impune şi CT şi sau IRM cu substanţă de contrast)

I. Endoscopie (varice esofagiene, risc de sangerare, gastropatie portal - hipertensivă)

m. Evaluarea existenţei unor infecţii concomitente:VHB (AgHBs, Ac anti HBc; dacă unul este pozitiv se determină viremia VHB şi Ac anti VHD), HIV.

n. Excluderea/constatarea altor cauze de afectare hepatică

• Consumul de alcool

• Sindrom metabolic - NASH

• Boli autoimune (hepatita autoimună)

o. Boli asociate (pulmonare,cardiace etc) - consultarea şi acordul specilistilor respectivi pentru tratamentul antiviral

p. Evaluarea şi inregsitrarea corecta şi completa a medicamentelor utilzate de pacient în vederea evitării contraindicatiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

Atentionari:

    Se recomandă prudenţă la recomandarea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani, cu necesitatea monitorizării de specialitate în funcţie de comorbidităţile existente

4. Criterii de excludere/contraindicaţii

a. Cirozele decompensate (ascita, icter, hemoragie digestiva,Encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontana,sind.hepato - renal - actual sau antecedente): scorul Child - Pugh> 6 puncte)

b. Cancerele hepatice care nu au indicaţie de transplant hepatic, cele tratate ablativ sau rezecate la mai puţin de 6 luni de la procedura sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.

c. Contraindicaţiile medicamentoase: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) şi DCI Dasabuvirum

5. Tratament

    DCI Combinaţii (Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum) 2 cpr dimineaţa cu alimente,

    DCI Dasabuvirum 1 cpr. dimineaţa şi 1 cpr seara cu alimente.

6. Durata tratamentului 12 săptămâni

7. Monitorizarea tratamentului - se face în colaborare cu medicul nefrolog care are în evidenţă pacientul

a. La sfârşitul tratamentul (săptămâna 12)

• evaluare biochimică - (AST,ALT, scorul Child la pacienţii cu F4)

• Viremia cantitativă ARN - VHC

b. Dupa 12 saptamani de la incheierea tratamentului

• viremia cantitativa

e. Pacienţii cu F3 vor fi evaluaţi viremie ARN - VHC la 48 săptămâni şi daca viremia se menţine nedectabilă se incheie monitorizarea

f. Pacienţii cu F4 vor fi evaluaţi la fiecare 6 luni biochimic, ecografic,endoscopic (riscul de decompensare,de HDS şi HCC se menţine)

8. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a. Răspuns viral sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi la 12 saptamani de la incheierea acestuia.

b. Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului cu valori sub limita de 15UI/ml dar nedectabil la 12 saptamani de la incheierea tratamentului.

c. Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil cu valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.ln acest caz nu mai este necesara determinarea viremiei la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

d. Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi detectabil la 12 sapt. de la incheierea acestuia indiferent de valoarea ARN - VHC.

9. Prescriptori

    Medicii specialişti în gastroenterologie şi medicii specialişti în boli infecţioase din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanta, Craiova, Galaţi, lasi, Oradea, Sibiu, Targu Mureş, Timişoara în colaborare cu medicul specialist nefrolog care are în evidenţă pacientul."

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198 cod (L01XE11): DCI PAZOPANIB se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: PAZOPANIBUM

A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi

I. Criterii de iniţiere a tratamentului:

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

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

II. Criterii de includere:

a) Vârstă >18 ani

b) ECOG 0 - 1

c) Absenţa metastazelor cerebrale

d) Hemoglobină > 9 g/dl

e) Număr absolut neutrofile > 1.500/mm3

f) Număr de trombocite > 100.000/mm3

g) Bilirubină < 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)

h) AST şi ALT < 2,5 x LSVN

i) Clearance creatinină > 30 ml/min sau concentraţia plasmatică a creatininei < 1,5 mg/dl

j) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)

k) Interval QTc normal (< 480 ms)

l) FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

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

b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by - pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni

c) ICC clasa III - IVNYHA

d) Tulburări gastrointestinale severe

e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti - VEGF

f) Sarcină

IV. Criterii de reducere a dozei:

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

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

c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariţia pneumonitei interstiţiale

e) Apariţia ICC

f) Apariţia QTc prelungit

g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

    Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice

Modificarea dozei

Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN

Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul 1 sau la valorile iniţiale.

Creşterea valorilor serice ale transaminazelor >8x LSN

Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul 1 sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenpal al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

Creşterea valorilor serice ale transaminazelor >3x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei >2xLSN

Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul 1 sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT> 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor Izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic;

VI. Forma de administrare:

    Doza: 800 mg /zi p.o.

    Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

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

B. Indicaţia - Carcinomul renal

I. Criterii de iniţiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

    Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10 - a, varianta 999 coduri de boală).

II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

III. Criterii de includere:

a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare

b. pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat

c. vârstă >18 ani

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

i. probe hepatice: bilirubină totală < 1,5 x LSN, AST sau ALT < 2 x LSN;

ii. probe renale: CICr > 30 mL/min, proteine urinare=0, urme, sau + 1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau < 1,0 g la analiza proteinuriei pe 24h;

iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile > 1 x 109/L, hemoglobina > 9 g/dL (5,6 mmol/L), număr de trombocite > 75 x 109/L

e. valori normale ale TA (TA sistolică < 140mmHg, TA distolică < 90 mmHg).

IV. Criterii de excludere:

a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic

b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by - pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c. insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

d. hemoragie gastro - intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro - intestinală sau abces intra - abdominal, în urmă cu o lună

f. diateze hemoragice, coagulopatii

g. plăgi dehiscente

h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i. tratamente anterioare cu agenţi anti - VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j. sarcină

    Atenţionări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:

• care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,

• cu risc de hemoragie semnificativ crescut,

• cu risc de perforaţii sau fistule gastro - intestinale,

• cu interval QT prelungit preexistent,

• care utilizează antiahtmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,

• cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

    Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

    Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

V. Tratament

VI. Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic. Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de

    Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

    Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei >1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib. Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

VII. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

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

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

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

d. apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;

e. apariţia ICC - impun întreruperea terapiei;

f. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

g. prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

h. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro - intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;

k. apariţia evenimetelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;

l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

m. apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;

n. creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei >1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib

o. creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratatamentului;

p. În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:

i. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale

ii. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor >3x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

iii. Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

VIII. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

IX. Monitorizarea tratamentului Pacienţii vor fi monitohzaţi:

1) imagistic, prin examen CT/RMN;

2) periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 şi 9 după iniţierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3 - a şi luna a 4 - a, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;

3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);

4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;

6) periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;

7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);

8) periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;

9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

X. Prescriptori

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

22. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: ABIRATERONUM

I. Indicaţia terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenica completa, analog GnRH + /- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:

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

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

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

- funcţii medulară hemato - formatoare, hepatică şi renală adecvate

- în cazul administrării concomitente de bifosfonaţi, aceasta trebuie sa fie iniţiată cu cel puţin 4 săptămâni anterior;

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrata chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie sa fie egal cu O sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a abirateronei).

b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

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

- pacienţii cu simptomatologie moderata sau severa, alta decât cea definita mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minima, nu au indicaţie de abirateron înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasa progresivă

- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5a reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă

- insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;

- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară.

IV. Tratament

Doze

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

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

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

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

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

- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.

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

- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- transaminaze serice (GOT, GPT);

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

- PSA

- examen sumar de urină;

- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);

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

Periodic:

- transaminazele serice,

- tensiunea arterială,

- potasemia serică (ionogramă serică)

- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)

- glicemia serică

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

- PSA;

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

- scintigrafie osoasă

- evaluare clinică a funcţiei cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

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

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

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi conform cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune - ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi; Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr- o scală numerică: VPI, BPI - SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

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

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic

- creşterea trasaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului

- dezvoltarea toxicităţii de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme şi alte toxicităţi de tip non - mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

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

23. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 210 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS (AFINITOR) se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: EVEROLIMUS

    DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)

I. Definiţia afecţiunii - Carcinom celular renal

II. Stadializare: Carcinom celular renal - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu everolimus (afinitor) este indicat la pacienţii cu carcinom celular renal avansat care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie ţintită asupra FCEV (factor de creştere al endoteliilor vasculare)

IV. Criterii de includere:

1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic şi citologic),

2. progresia bolii în timpul tratamentului sau dupa administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,

3. tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV,

V. Criterii de excludere:

1. pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alţi agenţi imunosupresivi,

2. pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (siolimus, temsirolimus),

3. pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care care nu sunt controlate neurologic,

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

    Atenţionări: Au fost raportate:

• pneumonita neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,

• infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,

• reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,

• ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,

• cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

VI. Tratament

    Doza recomandată şi mod de administrare:

    Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

    Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă, la alţi derivaţi ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienţii.

    Ajustări ale dozei:

    Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

    Pacienţii vârstnici (> 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei. Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei. Insuficienţă hepatică:

• uşoară (Child - Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;

• moderată (Child - Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;

• severă (Child - Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.

    Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child - Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

    Întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad < 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

• pneumonită neinfecţioasă grad 2,3;

• stomatită grad 2,3;

• alte toxicităţi non - hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,

• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,

• trombocitopenie - grad 2 (< 75, > 50 x 109/l), până la revenirea la grad < 1 (> 75 x 109/l), grad 3 şi 4 (< 50 x 109/l), până la revenirea la grad < 1 (> 75 x 109/l),

• neutropenie - grad 3 (>1,> 0,5 x 109/l), până la revenirea la grad < 2 (> 1 x 109/l), grad 4 (< 0,5 x 109/l), până la revenirea la grad < 2,

• neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad < 2 (> 1,25 x 109/l) şi dispariţia febrei, întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în:

• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,

• stomatită - grad 4,

• alte toxicităţi non - hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,

• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,

• neutropenie febrilă - grad 4.

    Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

    Monitorizarea tratamentului

• imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;

• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală, inclusiv concentraţia de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria şi creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă

• frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hipergiicemie,

• periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VII. Prescriptori

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

24. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 211 cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM se modifică şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: LAPATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Neoplasm mamar

II. Stadializarea Neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar: pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3 + sau IHC2 + impreuna cu amplificarea genica, sau doar de amplificarea genica. Statusul HER2 ar trebui determinat metode precise şi vaidate.

IV. Criterii de includere:

• pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,

• femei în post - menopauză,

• neoplasm de sân invaziv stadiul IV,

• leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,

• tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),

• instituirea tratamentului cu lapatinib este permisa numai daca terapia adjuvanta cu inhibitori de aromataza a incetat cu cel puţin 1 an inainte

• instituirea tratamentului cu lapatinib este permisa numai daca terapia adjuvanta cu trastuzumab a incetat cu cel puţin 1 an inainte

• fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),

• scor ECOG 0 - 1.

V. Criterii de excludere:

• extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,

• insuficienţă cardiac - simptomatică,

• tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncţii endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti - EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,

• terapia cu bifosfonaţi pentru metastazele osoase este permisă

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

    Atenţionări:

    Au fost raportate:

• scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu sau efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaiiemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital, sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);

• boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă,

• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 şi DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudentă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;

• se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;

• diaree inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;

• reacţii cutanate grave;

• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;

• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8 şi a celor care cresc pH- ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.

    Contraindicaţii:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

VI. Tratament

    Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:

    Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu şase comprimate) o dată pe zi, continuu. Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente

    Pacienţii vârstnici: Datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferente în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol între pacienţii cu vârsta > 65 ani şi < 65 ani.

    Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta <18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

    Insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficientă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.

    Insuficienţă hepatică: Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

    Ajustări ale dozei:

    Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

• simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);

• simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;

• diaree de gradul 4 NCI CTCAE;

• diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;

• toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250mg/zi);

• modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

• eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens - Johnson sau necroliză toxică epidermică.

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

VII. Monitorizarea tratamentului

• imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;

• înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);

• periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);

• depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

• identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;

• depistarea modificărilor FEVs;

• identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroiiţilor (de exemplu calciu, magneziu).

VIII. Prescriptori

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

25. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218 cod (L04AA31): DCI TERFLUNOMIDUM se abrogă

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220 cod (L04AX05): DCI PIRFENIDONUM se înlocuieşte cu un nou protocol cod (L014AE) şi va avea următorul cuprins:

"    DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

    Indicaţii terapeutice:

    Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

    Diagnostic:

    Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (Tabelul 1) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (Tabel 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (Tabel 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstiţială uzuală posibilă (Tabel 2).

    Criterii de includere, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile

2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat)

4. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

• Capacitate vitală forţată > 50% din valoarea prezisă

• Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 79% din valoarea prezisă

• Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată

2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat)

5. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

• Capacitate vitală forţată cuprinsă între 50 şi 90% din valoarea prezisă

• Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 90% din valoarea prezisă

• Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi.arahide sau soia

2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică modertă sau severă (Clasa Child - Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi

2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child - Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubină totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

    Tratament:

    Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de foma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

    Doze: Doza uzuală este de 2 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inţierea tratamentului Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

    Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

    Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţiera tratamenului. Zilele 1 - 7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi).Ddoza uzuală se ia începând cu ziua 15: trei capsule a 267 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la interval de 8 ore.Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate intrerupe tratamentul 1 - 2 saptamani. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient.întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială

    Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ:

    Cele doua medicamente antifibrotice nu se asociază.

    Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări

    Monitorizarea tratamentului

    Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni

- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)

- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

    Oprirea tratamentului cu medicaţie antifibrotică:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.

c. Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicaţii:

a) contraindicaţii utilizare nintedanibum:

Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi

Hipersensibilitate la arahide sau soia

Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child - Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Afecţiuni congenitale cu risc hemoragie - Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale

Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare

Accident vascular cerebral recent

Ischemie miocardică acută, daca pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea

Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung

Se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate reluala după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat,

b) contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi

Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child - Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant,si poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisa de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)

2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie

3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul

4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)

5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere

6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat

7.Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

    Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Tabel 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară:

    1. Pneumonie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)

• Leziunile de fibroză predomină subpleural şi bazai

• Imaginile sunt de tip reticular

• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii de tracţiune

• Absenţa elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)

2. Pneumonie Interstiţială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)

• Leziunile de fibroză predomină subpleural şi bazai

• Imaginile sunt de tip reticular

• Absenţa elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)

3. Elemente care nu sugerează Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)

• Predominenţa leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii

• Predominenţa peribronhovasculară a leziunilor pulmonare

• Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)

• Micronoduli numeroşi (bilaterali, cu predominenţă în lobii superiori)

• Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere

• Aspect în mozaic de opacifiere/air - trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)

• Condensare a cel puţin unui segment/lob pulmonar

Tabel 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumonie interstiţială uzuală

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)

• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală

• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar

• prezenţa de focare fibroblastice

• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)

• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală

• prezenţa a unuia din (dar nu a ambelor): distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezenţa de focare fibroblastice

• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4) SAU

• aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)

• afectare difuză sau parcelară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamaţie interstiţială asociată

• absenţa altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)

• absenţa aspectelor împotriva diagnosticului de UIP şi care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)

4. Aspect non - UIP (oricare din cele de mai jos)

• membrane hialine

• pneumonie în organizare

• granuloame

• infiltrat celular inflamator interstiţial marcat la distanţă de zone de fagure de miere

• predominenţă peribronhovasculară a leziunilor

• alte aspecte care sugerează un diagnostic alternativ"

27. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226 cod (L01XE02) DCI: GEFITINIBUM cu următorul cuprins:

"    DCI GEFITINIBUM

B. Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non - microcelular

I. Indicaţii: - pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco - regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutaţii ale tirozinkinazei receptorului factorului de creştere epidermal uman EGFR\_TK

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 2;

c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR - din ţesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge)

e) pacienţi netrataţi anterior sau care au urmat chimioterapie şi au fost refractari, au avut intoleranţă la cea mai recentă cură sau pana la obţinerea rezultatului testării EGFR

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min; nu exista date clinice privitoare la siguranţa pacienţilor cu astfel de valori);

b) co - morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorita unui risc crescut pentru efecte secundare importante:

o diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitenta a unor medicaţii; o perforaţie gastro - intestinală (prezenta factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicaţie concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro - intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezenţa metastazelor intestinale) o manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe o keratită ulcerativă

o afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.

o simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tuşea şi febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstiţiale Pulmonare (BIP);

o fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)

o toxicitate cronică provenită dintr-o terapie antineoplazica precedentă CTCAE (Common Toxicity Criteria):

- ANC (nr absolut de neutrofile) < 2.0 x 109 // (2,000/mm3), plachete < 100 x 109 // (100,000/mm3) sau hemoglobina <10 g/dl

- bilirubină serică > 1.5 x LSN (limita superioară a normalului), creatinina serică > 1.5 x LSN sau clearance-ul creatininei < 60 ml/min

- ALT sau AST > 2.5 x LSN în lipsa metastazelor hepatice sau > 5 x LSN în prezenţa metastazelor hepatice

c) sarcina/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

e) metastaze recent diagnosticate la nivelul SNC care nu au fost tratate chirurgical şi/sau prin radioterapie; pacienţii diagnosticaţi şi trataţi anterior pentru metastaze la nivelul SNC sau care prezintă compresie a măduvei spinării pot fi trataţi cu gefitinib dacă sunt stabili clinic şi au întrerupt terapia cu steroizi cu cel puţin 4 săptămâni anterior administrării primei doze sau sunt în in curs de corticoterapie cu doze de întreţinere

f) tumori maligne diagnosticate anterior cu excepţia cazurilor tratate curativ, fără semne de boala în prezent

g) prezenţa/apariţia mutaţiei punctiforme T790M a EGFR;

h) intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză

IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitiva a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile;

V. TRATAMENT

Doze

    Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.

Copii şi adolescenţi

    Siguranţa şi eficacitatea GEFITINIB la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

Insuficienţă hepatică

    Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child - Pugh B sau C) datorată cirozei au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline şi bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

Insuficienţă renală

    Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei >20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienţii cu un clearance al creatininei < 20 ml/min.

Pacienţi vârstnici

    Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

Metabolizatori lenţi de CYP2D6

    Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse.

Inductorii CYP3A4

    Pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată

    Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H2

    Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H2 pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar

Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate

    Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienţilor care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.

Mod de administrare

    Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghiţit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr- o sondă nazo - gastrică sau de gastrostomă. VI. Criterii de întrerupere temporara/definitiva (la latitudinea medicului curant)

• Boala interstiţială pulmonară (BIP)

• Hepato - toxicitate şi insuficienţă hepatică severă

• diaree, greaţă, vărsături sau anorexie, severe sau persistente

• stomatita moderata sau severa, persistenta

• reacţiile cutanate severe (care includ erupţii cutanate, acnee, xerodermie şi prurit)

• diagnostic de keratita ulcerativa sau apariţia următoarelor simptome: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomanda consult oftalmologie de urgenta

• Hemoragii, de exemplu epistaxis şi/sau hematuria

• Pancreatita, perforaţie gastro - intestinaia

• Epidermoză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson şi eritem multiform

• Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporara sau definitiva a tratamentului cu gefitinib

• dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul VII. Monitorizare:

• imagistic (ex CT, + /- PET - CT);

• evaluarea mutaţiei EGFR a ţesutului tumoral să fie făcută la toţi pacienţii. Dacă o mostră tumorală tisulara nu este evaluabila, atunci poate fi utilizat ADN circulant tumoral (ADNct) obţinut din mostre de sânge (plasmă)

• funcţia renală şi electroliţii plasmatici, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.

• este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice

• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină

• pacienţii trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorita riscului pentru apariţia hemoragiilor.

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

28. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227 cod (L02BB04) DCI: ENZALUTAMIDUM cu următorul cuprins:

"    DCI: ENZALUTAMIDUM

    I. Indicaţia terapeutică

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenica completa, analog GnRH + /- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

    II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:

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

b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul ţesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creşterii PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST);

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

- funcţie medulară hemato - formatoare, hepatică şi renală adecvate

- în cazul administrării concomitente de bifosfonaţi, aceasta trebuie sa fie iniţiată cu cel puţin 4 săptămâni anterior;

- după chimioterapie (indicaţia nr.2), atât boala metastatica osoasa cat şi boala metastatica viscerala

- pot fi incluşi pacienţi care nu au primit mai mult de două regimuri de chimioterapie anterioara, dar cel puţin unul cu docetaxelum

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrata chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie sa fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr 1 a enzalutamidei).

b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

    III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este > 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză

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

- pacienţii cu simptomatologie moderata sau severa, alta decât cea definita mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minima, nu au indicaţie de enzalutamida înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasa progresivă;

- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5a reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamida.

    IV. Tratament

• Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru capsule de 40 mg) ca doză unică administrată pe cale orală.

• Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamida

• Mod de administrare: enzalutamida este destinata administrării orale. Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.

• Dacă un pacient omite doza de enzalutamida la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.

    Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

    Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesita atentie şi monitorizare cardiologica.

    Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

    Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

    Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

    Vârstnici

    Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

    Insuficienţă hepatică

    Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child - Pugh).

    A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

    Insuficienţă renală

    Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

    Convulsii

    Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesita atenţie şi monitorizare neurologica.

    Modificare doza datorită efectelor secundare

    Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad > 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad < 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

    V. Monitorizarea tratamentului: înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;

- transaminaze serice (GOT, GPT);

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

- PSA

- examen sumar de urină;

- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);

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

    Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, ionogramă serică, glicemia serică

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

- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, inclusiv cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile)

- scintigrafie osoasă

- tensiunea arterială,

- evaluare clinică a funcţiei cardiace,

    VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

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

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• progresia la nivel visceral / ganglioni limfatici / alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

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

a) creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

    VII. Prescriptori:

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

29. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 228 cod (J05AX65 - G7) DCI: Combinaţii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum) cu următorul cuprins:

"    DCI Combinaţii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

I. Definiţie

    Ciroza hepatica VHC decompensată reprezintă stadiul final al afecţiunii hepatice induse de infecţia virala C şi se caracaterizeaza prin prezenta (actuala sau în antecedente) a complicaţiilor (ascita, hemoragie digestiva, icter, encefalopatie etc.) şi un scor Child Pugh B sau C (mai mare sau egal cu 7 puncte). Scopul tratamentului il constituie obţinerea unui răspuns viral susţinut (RVS). În absenta RVS, supravieţuirea pacienţilor cu ciroza hepatica VHC decompensată este de numai 50% la 5 ani. Beneficiile potentiale ale obţinerii RVS în ciroza hepatica decompensată sunt: prevenirea complicaţiilor, reducerea mortalitatii, ameliorarea funcţiei hepatice (albumina, INR, biiirubina) şi scorului MELD şi recompensarea cirozei în 30 - 50% din cazuri, cu posibila excludere de pe lista de transplant datorita ameliorarii condiţiei hepatice, creşterea calitatii vieţii si, un beneficiu controversat, reducerea riscului apariţiei hepatocarcinomului. Eradicarea virusologica (RVS) nu inlatura riscul progresiei cirozei către induficienta hepatica cu indicaţie de transplant hepatic, riscul complicaţiilor hipertensiunii portale şi riscul hepatocarcinomului, de aceea monitorizarea atentă a pacienţilor (pentru funcţia hepatica, hipertensiunea portala şi riscul de hepatocarcinoma) ramane o recomandare esenţiala în cazul acestor pacienţi, chiar dupa obţinerea RVS.

    Ratele de SVR, cu regimurile terapeutice actuale în cazul pacienţilor cu ciroza hepatica decompensată sunt de aproximativ 60 - 85% pentru ciroza hepatica Child - Pugh C şi B, respectiv.

II. Criterii de includere

    Pacienţii cu ciroza hepatica cu virus C decompensată (scor Child - Pugh - mai mare sau egal cu 7 puncte)

III. Diagnostic şi evaluarea stadiului de ciroza hepatică cu virus C decompensată

    Evaluarea pacienţilor cu ciroză decompensată se realizează în serviciile de Gastroenterologie din centrele Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanta, Craiova, Galaţi, lasi, Oradea, Sibiu, Targu Mureş, Timişoara şi are ca scop stabilirea etiologiei virale C a cirozei, existenţa cirozei decompensate, dovedirea inexistenţei unor complicaţii, comorbidităţi sau a unor tratamente care contraindică terapia.

a. Stabilirea etiologiei

• Genotiparea VHC

• Anticorpi anti VHC- pozitivi

• Viremie detectabilă (peste limita de detecţie - 5 ul/ml- dar indiferent de valoare).

b. Evaluarea existenţei unor infecţii concomitente: VHB (AgHBs, Ac anti HBc, antiHBs, ADN VHB, antiVHD), coinfecţia cu HBV cu viremie VHB prezenta. Tratamentul poate incepe daca se face concomitent şi terapia pentru virusul B (cu analogi nucieotidici/nucleosidici). HIV/ ARN HIV (în acest ultim caz pacientul va fi tratat impreuna cu medicul infecţionist)

c. Constatarea altor cauze de afectare hepatică (prezenta lor nu contraindica tratamentul)

• Alcool (este necesara documentarea abstinentei dupa minimum 3 luni)

• Sindrom metabolic/NASH;

• Afecţiuni autoimune (crioglobulinemie mixt esenţiala, hepatita autoimună etc.)

d. Existenţa cirozei:

• Criterii clinice, biologice, ecografice, endoscopice documentate corespunzător

• Fibromax sau Fibroscan (in cazul pacienţilor cu ciroza compensata la momentul evaluarii dar cu episoade de decompensare documentate în antecedente) care certifica stadiul F4

• PBH (efectuata anterior şi care certifica stadiul F4 METAVIR)

• Transaminazele serice (indiferent de valoare)

e. Afirmarea decompensării:

• Albumina

• Biiirubina totală şi conjugată

• TP (INR)

• Prezenta ascitei (actual sau în antecedente)

• Prezenta encefalopatiei hepatice (actual sau în antecedente)

• Prezenta în antecedente a unui episod de hemoragie digestiva superioara/peritonita bacteriana spontana/sindrom hepato - renal

• Se va calcula scorul Child - Pugh (>6) şi scorul MELD (>10)

• Endoscopie (depistarea varicelor esofagiene sau a gastropatiei portal - hipertensive)

• Ecografie (criterii ciroza: ascita, structura noduiara, modificări ale vascularizatiei hepatice)

• Examen lichid de ascită (albumină, glucoză, examen citologic, număr elemente şi tip (examen cantitativ şi calitativ)

f. Pacientul va fi evaluat pentru prezenta complicaţilor cu impact asupra deciziei de tratament::

• Hepatocarcinom (HCC):

• AFP

• CT sau RMN cu substanţa de contrast în ultimele 3 luni anterior iniţierii terapiei antivirale (obligatoriu a se efectua tuturor pacienţilor cu ciroza hepatica VHC decompensată clasa Child B/C)

• În cazul în care pacientul cu ciroza hepatica decompensată şi HCC efectueaza sau a efectuat tratament pentru HCC (rezectie/RFA/TACE) - acest pacient va primi tratament antiviral dupa o perioada de urmărire a nodulului tumoral post - tratament de 6 luni şi cu dovada răspunsului complet la tratament al HCC (CT/RMN în ultima luna anterior iniţierii terapiei antivirale)

• Anemia: în funcţie de valorile Hemoglobinei serice la start, medicul curant va decide asocierea sau nu a Ribavirinei

• Insuficienţa renală

• Creatinina serică

• Uree

• Clearance creatinina cu calcularea RFG

g. Comorbidităţi: cardio - vasculare, renale,pulmonare, cerebrale. Va fi necesar avizul medicului specialist la iniţierea tratamentului

h. Lista completă a medicamentelor pe care le ia pacientul.

IV. Criterii de excludere/contraindicaţii:

• Sarcina: test de sarcina pozitiv la femeile la vârstă fertilă. Testul se face la iniţierea tratamentului, lunar pe durata tratamentului daca pacienta nu utilizeaza metode de contraceptie eficiente şi 6 luni după terminarea curei (in cazul în care pacienta primeşte RBV)/ sau o luna după terminarea curei (in cazul în care pacienta nu primeşte RBV)

• Femeile la vârsta fertilă vor utiliza metode contraceptive pe durata tratamentului şi inca 6 luni după terminarea tratamentului (in cazul în care pacienta primeşte RBV)/ sau o luna după terminarea tratamentului (in cazul în care pacienta nu primeşte RBV)

• Alăptarea

• Cancerul hepatic grefat pe ciroză (daca nu are indicaţie de transplant hepatic) sau netratat

• Cancere extrahepatice în evoluţie sau cu mai puţin de 5 ani de urmărire

• Insuficienţa renala severă gradul IV - V (pacienţi în dializa cronica sau cu rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min la 1,73 m2)

• Pacienţii coinfectaţi cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm3 (vor fi tratati impreuna cu medicul infectionist)

• Partenerii masculini ai soţiei gravide

• Scorul MELD mai mare de 20 puncte (vor intra pe lista de aşteptare pentru transplant şi vor fi trataţi după efectuarea transplantului; şi aceşti pacienţi pot primi tratamentul antiviral în funcţie de decizia şi sub urmarirea medicului hepatolog de transplant, în funcţie de perioada de aşteptare pe lista şi de complicaţiile asociate)

• Interacţiunile medicamentoase sunt multiple şi vor fi evaluate prin consultarea Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

V. Tratament

a. DCI Combinaţii (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co- formulate într-o singura tableta) o tableta pe zi + Ribavirina 600mg/zi adiminstrată cu alimente. Daca este bine tolerată se poate creşte doza pana la 1000 mg la pacienţii sub 75 Kg sau 1200 mg la cei peste 75 Kg. La pacienţii la care, sub tratament, valorile hemoglobinei scad sub 10 g/dl, reducerea dozelor de Ribavirina se face "in trepte", incepand de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg. În cazul în care reducerea dozelor de Ribavirina nu conduce la restabilirea nivelului de hemoglobină, durata tramentului va fi de 12 săptămâni chiar dacă se optează pentru eliminarea completă a Ribavirinei din schema terapeutică

b. DCI Combinaţii (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co- formulate într-o singura tableta) fără Ribavirină la pacienţii cu intoleranţă/contraindicatii la Ribavirină sau la cei cu hemoglobina < 10g/dL la iniţierea tratamentului

VI. Durata tratamentului

a. 12 săptămâni în administrarea cu Ribavirina inclusiv la pacienţii la care se optează reducere dozelor de Ribavirină ca urmare a scăderii nivelului de hemoglobina sau eliminarea completa a Ribavirinei din schema terapeutica

b. 24 săptămâni fără Ribavirină doar la pacienţii cu intoleranţă/contraindicaţii la Ribavirină sau la cei cu hemoglobină < 10g/dL la iniţierea tratamentului

VII. Monitorizarea tratamentului

a. Urmarirea pacientului în timpul tratamentului:

• Datorita prezentei cirozei hepatice decompensate şi datelor limitate cu privire la siguranţa terapiei cu antivirale directe, la aceşti pacienţi, se recomanda monitorizarea clinica şi de laborator frecventa a acestor pacienţi, preferabil în centre cu experienţa crescută în ingrijirea pacienţilor cu ciroza hepatica avansata

• Pacienţii vor fi urmăriţi lunar în cursul tratamentului (clinic, biologic, ecografic - la nevoie CT/RMN daca exista suspiciunea de HCC).

• Viremia se determina la sfarsitul terapiei şi la 12 saptamani de terminarea tratamentului

• Pacienţii co - infectati VHC - HIV vor fi urmăriţi impreuna cu medicul infectionist în evidenta caruia se afla.

b. Urmarirea post terapie

• Chiar daca VHC este eradicat în urma tratamentului (obţinerea RVS), ciroza hepatica persista. De aceea, pacienţii cu ciroza hepatica vor fi urmăriţi conform protocoalelor specifice pentru hipertensiunea portala (clinic, biologic, ecografic, endoscopic) şi HCC (ecografie, AFP)

VIII. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a) Răspuns virusologie sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) şi la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

b) Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului (săptămâna 12 sau 24 după caz) dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN - VHC nedectabil la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului

c) Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil - Valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In aceasta situatie nu se mai determina ARN - VHC la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

d) Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului (săptămână 12 sau 24 după caz) şi ARN - VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

IX. Prescriptori

a. Medicii gastroenterologi în contract cu CAS din centrele: Bucureşti, Braşov, Cluj, Constanţa, Craiova, Galaţi, laşi, Oradea, Sibiu, Târgu Mureş, Timişoara.

b. În cazul pacienţilor confectati cu HIV tratamentul va fi administrat în echipa multidisciplinara (gastroenterolog - infectionist - personal de suport)"

30. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 228, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229 cod (J05AX65 - G4) DCI: LEDIPASVIRUM + SOFOSBUVIRUM, cu următorul cuprins:

"    DCI Combinaţii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

1. Criterii de includere

    Pacienţii post transplant hepatic indiferent de gradul de fibroză.

2. Criterii de excludere/contraindicaţii:

• Pacienţii cu insuficienţă renala severă (rata de filtrare glomerulară < 30ml/min la 1,73 m2, creatinina serică > 2mg/dL)

• Pacienţii a căror durată estimată de viaţă se apreciază că va fi mai mică de 1 an.

• Contraindicaţiile Ribavirinei (daca este cazul): sarcina (cu test de sarcina la start, pe parcursul terapiei + anticoncepţionale şi încă 6 luni de la terminarea tratamentului), alăptarea, soţul/soţiei gravide.

• Pacienţii coinfectaţi cu HIV cu CD4 mai mic de 200 celule pe mm3

• Contraindicaţiile medicamentoase: vezi Rezumatului Caracteristicilor Produsului DCI Combinaţii (Ledipasvirum + Sofosbuvirum)

3. Tratament

    DCI Combinaţii (90 mg ledipasvirum plus 400 mg sofosbuvirum co - formulate într-o singura tableta) o tableta pe zi + Ribavirină 1000mg sau 1200 mg în funcţie de greutatea corporală. Durata tratamentului este de 12 săptămâni

• La cirozele decompensate se începe cu Ribavirină 600 mg/zi şi dozele se cresc treptat în funcţie de toleranţa pacientului până la doza maximă tolerată, conform recomandărilor din RCP-ul produsului). Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

• La pacienţii cu intoleranta la Ribavirina, la pacienţii cu hemoglobina < 10 g/dl şi la cei la care valorile hemoglobinei scad sub 8,5/dl în ciuda reducerii treptate a dozelor (reducerea dozelor de Ribavirina se face "in trepte", incepand de la hemoglobina 10g/dL, cu 200mg) tratamentul se face fără Ribavirină. Durata tratamentului este de 12 săptămâni.

• Coinfecţia cu HBV - evidentă sau ocultă, cu viremie prezentă, se tratează concomitent şi pentru virusul B (cu analogi nucleotidici/zidici).

4. Monitorizarea tratamentului

• Dupa obţinerea răspunsului terapeutic virusal - pacienţii vor fi monitorizaţi în centrele de transplant conform protocoalelor specifice pacienţilor transplantaţi.

• Pacienţii cu ciroză hepatică întră şi în sistemul de monitorizare standardizat în centrele de gastroenterologie: evaluare la 6 luni a probelor biologice, AFP,ecografie (la suspiciunea de HCC - CT sau - IRM cu substanşă de contrast,după caz), endoscopie.

5. Criterii de evaluare a rezultatului medical

a) Răspuns virusologie sustinut (SVR): ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

b) Răspuns tardiv: ARN - VHC detectabil la sfarsitul tratamentului dar cu valori sub limita de 15UI/ml. ARN - VHC nedectabil la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului

c) Lipsa de răspuns: ARN - VHC detectabil - Valori peste 15 ul/ml la sfarsitul tratamentului.In aceasta situatie nu se mai determina ARN - VHC la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

d) Recădere: ARN - VHC nedectabil la sfarsitul tratamentului şi ARN - VHC cu valori peste 15UI/ml la 12 saptamani de la sfarsitul tratamentului.

6. Prescriptori

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

31. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (L01XC17) DCI: Nivolumabum cu următorul cuprins:

"    DCI NIVOLUMABUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

    Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulţi.

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boala

• Status de performanta ECOG 0 - 2\*

• Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreţinere)\*

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc)

• Prezenta unei afecţiuni auto - imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto - imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*

• Boala interstiţială pulmonara simptomatica\*

• Insuficienta hepatica severa\*

• Hepatita virala C sau B în antecedente (boala prezenta, evaluabila cantitativ - determinare viremie)\*

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitenta (inclusiv corticoterapie în doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison) \*

• Observaţie: pentru pacienţii cu status de performanta ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonara pre- existentă, afecţiuni autoimune pre - existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficientă hepatica severa, nu exista date din Malurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţim aceste studii clinice pivot.

    Deoarece nu exista o alternativa terapeutică eficienta pentru indicaţia curenta (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial - beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre - terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV

• Confirmarea histologica a diagnosticului

• Evaluare biologica: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serica, şi alţi parametrii în funcţie de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate:

• Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicitati inacceptabile.

Grupe speciale de pacienţi:

    Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

    Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu exista date disponibile din trialurile clinice de inregistrare

    Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).

    Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

    Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipienta. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 \* limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 \* LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesara de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adaugă terapie specifica fiecărui tip de efect secundar: anti - diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato - protectoare - pentru reacţia hepatitica, etc

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi / sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET - CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

    Cele mai frecvente reacţii adverse (> 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2). Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţa): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterial, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie

    Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţa): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain - Barre, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo - interstiţială, insuficienţă renală

    Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

    Pneumonită mediate imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

• în cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nici o ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

    Colită mediată imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• în cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

• în cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nici o ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• în cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nici o ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

    Hepatită mediată imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• în cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

• în cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nici o ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

    Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• în cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

• în cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

    Endocrinopatii mediate imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

• în cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

• în cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

• în cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

• în cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

• în cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

    Erupţii cutanate mediate imun în cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.

• în cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat,

• în cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

    Alte reacţii adverse mediate imun La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain - Barre, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

    Reacţii legate de administrarea perfuziei în studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti - tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni şi numai daca exista o noua creştere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

    Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

32. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231 cod (L01XE15) DCI: Vemurafenibum cu următorul cuprins:

"    DCI VEMURAFENIBUM

    Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

    Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Prezenta mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF

IV. Tratament

    Evaluare pre - terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic

• Confirmarea histologica a diagnosticului

• Statusul mutant al BRAF V600

• Examen dermatologic; orice leziune suspecta trebuie excizata şi evaluata histopatologic

• Examen ORL

• Examen ginecologic şi urologic

• Evaluare cardiologica, EKG, ionograma serica (inclusiv magneziu seric) - datorita riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT

• Evaluare biologica a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubină totala, fosfataza alcalina, ionograma serica, inclusiv magneziu

    Doze, administrare:

    Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicitati inacceptabile.

    Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

    Doze omise

    Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menţine regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în acelaşi timp. Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

    Grupe speciale de pacienţi:

    Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

    Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani). Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi

    Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.

    Alăptarea - nu se cunoaşte dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou - născuţi/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

    Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la şobolani şi câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficienta contraceptivelor orale (hormonale).

    Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului / fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto - placentara).

    Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)

- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.

- Daca vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.

- Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp - P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp - P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influenţează gp - P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp - P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menţine eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potenţial inductor mai mic.

- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociata cu creşteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) şi bilirubinei (bilirubină totală> 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab şi vemurafenib.

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

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

a. Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).

b. A 2 - a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului

- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

c. A 3 - a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2 - a reducere a dozei

- Întrerupeţi permanent.

C. Grad 4

a. Prima apariţie a oricărui EA de grad 4

- Întrerupeti permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

b. A 2 - a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei

- Întrerupeţi permanent.

    Observaţii:

- Prelungirii intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară şi/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependenta de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)

- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.

- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi / sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET - CT).

• Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2 - lea cancer; în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

• Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2 - a neoplazie maligna poate apărea atât în timpul cat şi după oprirea terapiei.

• Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib

• EKG, ionograma serica şi examen cardiologie - pentru excluderea riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT.

• Examen oftalmologie pentru surprinderea precoce a toxicităţilor oftalmologice

• Transaminaze, bilirubină totala, fosfataza alcalina periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporara sau definitiva a tratamentului şi / sau modificarea dozelor

    Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens - Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

    Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens - Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

    Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post - iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

    Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienţii cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaşte că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) şi valorile electroliţilor (ionograma serica incluzând magneziul) pentru toţi pacienţii înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament şi după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Iniţierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienţii cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depăşeşte 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate şi factorii de risc cardiologiei pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizaţi. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms şi utilizând o doză mai mică. Dacă creşterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât şi o modificare faţă de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

    Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluţia terapeutica este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

    Carcinom non - spinocelular (non - CSC) - au fost raportate cazuri de non - CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non - CSC, descrisa mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente. Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

    Alte afecţiuni maligne - datorita mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.

    Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologie cu atenţie.

    Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatita la pacienţii trataţi cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei şi a lipazei serice precum şi prin teste imagistice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

    Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele şi fosfataza alcalină) şi ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea iniţierii tratamentului şi monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creşterea creatininei serice la nefrită interstiţială acută şi necroză tubulară acută. Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului şi monitorizată în timpul tratamentului, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic.

    Fotosensibilitate - la pacienţii cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate uşoară până la severă. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienţii trebuie sfătuiţi să poarte haine protectoare şi să utilizeze creme cu factor de protecţie mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) şi balsam de buze (factor de protecţie solară > 30), pentru a fi protejaţi împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic.

• Toxicitate semnificativa care impune întreruperea definitiva a tratamentului cu vemurafenib.

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

33. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232 cod (L01XE23 - 25) DCI: COMBINAŢII (DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM) cu următorul cuprins:

"    DCI COMBINAŢII DABRAFENIBUM + TRAMETINIBUM)

    Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

    Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600.

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Prezenta mutatiei BRAF V600

• Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta care alăptează (sarcina este o contraindicaţie relativa - vezi mai jos punctul IV)

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF

IV. Tratament

    Evaluare pre - terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic

• Confirmarea histologica a diagnosticului

• Statusul mutant al BRAF V600

• Examen ORL

• Examen ginecologic şi urologic

• Evaluare cardiologica (datorita riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo - embolice)

• Evaluare biologica a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

    Doze, tehnica administrare, valabilitate:

• Doza recomandată de dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

• Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

• Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient.

    Doze omise

    În cazul omiterii unei doze de dabrafenib, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

    Dacă este omisă o doză de trametinib, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează numai doza de trametinib dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză

    Mod de administrare

    Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată. Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

    Grupe speciale de pacienţi:

    Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu exista date disponibile din triaturile clinice de inregistrare.

    Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).

    Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

    Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatica şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

    Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesara pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia sa fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixa de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie sa prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante daca acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni. Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

    Asocierea cu alte medicamente:

- Administrarea concomitentă a dabrafenib cu warfarină determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina şi la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauţie şi trebuie avută în vedere monitorizarea INR

- Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudenţă şi se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib şi la întreruperea tratamentului cu dabrafenib

- Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 şi CYP3A4. Asocierea cu inductori potenţi ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece aceşti agenţi pot diminua eficacitatea dabrafenib (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare)

- Medicamentele care constituie inhibitori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 pot să crească concentraţiile de dabrafenib. Este necesară precauţie atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir)

- Agenţii care măresc pH - ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib şi astfel trebuie să fie evitaţi pe cât posibil

    Modificarea dozei:

    Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse - Grad (CTC - AE)\*pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

    Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

Doza inipală - 150 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

    Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Doza inipală - 2 mg o dată pe zi

Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi / sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET - CT).

• Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistica pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2 - lea cancer; în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

• Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2 - a neoplazie maligna poate apărea atât în timpul cat şi după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporara sau definitiva a tratamentului şi / sau modificarea dozelor

    Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluţia terapeutica este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

    Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

    O alta neoplazie maligna / recurentă non - cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate sa apară o a 2 - a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non - cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot sa apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot sa apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorita acestor riscuri este necesara o evaluare atenta, periodica, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2 - a neoplazii cu mutatie BRAF, impune intreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

    Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib. Afectare vizuală - uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţei oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

    Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

    Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

    Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină>1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context.

    Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

    Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.

    Erupţii cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib. Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib

    Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

    Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib şi dabrafenib în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic.

• Toxicitate semnificativa care impune intreruperea definitiva a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

34. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233 cod (B06AC02) DCI: ICATIBANTUM cu următorul cuprins:

"    DCI: ICATIBANTUM

I. Definiţie

    Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1 - inhibitor esterază (C1 - INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

    Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%. Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

II. Diagnostic

    Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutaţii spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator. Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă de valoarea minimă a normalului a C1 - INH activitate. În AEE de tip 1 C1 - INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicaţii terapeutice

    Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficienţă de C1 inhibitor esterază la pacienţii adulţi (peste vârsta de 18 ani).

IV. Criterii de includere în tratament

    În programul naţional de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include exclusiv pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referinţă/Pilot de AEE şi înregistraţi în Registrul Naţional de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referinţă/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

    Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

    Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent.

    Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1 - INH. Nu se cunoaşte dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

    În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

VI. Mod de administrare

    Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă în zona abdominală.

    Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

    Se recomandă ca prima administrare şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

    Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 şi 25°C).

VII. Doze

    Doza recomandată este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută). În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.

VIII. Monitorizare tratamentului

    O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referinţă prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referinţă/Pilot de AEE.

    În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.

    Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1 - INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

IX. Prescriptori

    Icatibant este prescris de medicii din specialităţile alergologie, dermatologie, medicină internă şi medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referinţă/Pilot de AEE.

    Iniţial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze şi prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei şi orei administrării, localizării atacului şi lipirea etichetei medicaţiei."

35. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234 cod (R03AL04) DCI: COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM) cu următorul cuprins:

"    DCI: COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicaţie terapeutică:

    BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

II. Diagnostic:

    Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

• spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post - bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

• istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

• adult

• simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel 2):

o dispnee

o şi/sau tuse cronica o şi/sau producţie de sputa o senzaţie de constricţie toracică

• absenţa criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de > 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată

- Bronhospasm paradoxal

- Apariţia efectelor sistemice

- Efecte anticolinergice

- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)

- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare

- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

    Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 jlig şi glicopironiu 43 pg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la acceaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler. Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

    Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

    Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

    Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacitatii tratamenului.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intolerantei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

    Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

    Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1

A.

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC > 2 şi/sau CAT>10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC > 2 şi/sau CAT>10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

    BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

    VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 jug salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

    Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

    Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durata trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durata lunga de acţiune

LABA (Long Acting b2 - agonist) = (b2 - agonist cu durata lunga de acţiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad

Descriere

0

Am respirare grea doar la efort mare

1

Am respirare grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină

2

Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiratei grele când merg pe teren plat în ritmul meu

3

Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat

4

Respirapa grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

    Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

    Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

A.

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marcheză cu X cifra/celula care desene cel mai bine starea

EXEMPLU: Mă simt foarte bine

Mă simt foarte rău

SCOR

Nu tuşesc niciodată

0 1 2345

Pieptul meu este plin de mucus/secreţii

Nu am secrepi/mucus

012345

Imi simt pieptul foarte încărcat

Nu imi simt pieptul încărcat deloc

012345

Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările

Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările

0 12345

Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice

Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice

0 12345

Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare

Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare

0 12345

Nu pot dormi din cauza condipei mele pulmonare

Am multă energie

012345

Nu am energie deloc

Scorul Total

36. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235 cod (R03AL06) DCI: COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM) cu următorul cuprins:

"    DCI: COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

I. Indicaţie terapeutică:

    BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:

    Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post - bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităp VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):

o dispnee

o şi/sau tuse cronica o şi/sau producţie de sputa o constricţie toracică

- absenta criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani

2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus

3. Unul din (Tabel nr. 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de > 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).

- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

    Doze: Doza recomandată este de 5mcg tiotropiu şi 5mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.

    Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei si/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

    Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacitatii.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:

    Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

IX. Prescriptori:

    Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC > 2 şi/sau CAT>10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC > 2 şi/sau CAT>10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

    BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

    VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 mg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

    Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

    Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

    Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durata trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

    LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durata lunga de acţiune

    LABA (Long Acting b2 - agonist) = b2 - agonist cu durata lunga de acţiune

    ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marcheză cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea

EXEMPLU: Mă simt foarte bine

Mă simt foarte rău

SCOR

Nu tuşesc niciodată

0 12345

Pieptul meu este plin de mucus/secrepi

Nu am secrepi/mucus

0 12345

Imi simt pieptul foarte încărcat

Nu imi simt pieptul încărcat deloc

0 12345

Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările

Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările

0 12345

Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităplor casnice

Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităplor casnice

0 12345

Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condipei mele pulmonare

Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condipei mele pulmonare

0 12345

Nu pot dormi din cauza condipei mele pulmonare

Am multă energie

0 12345

Nu am energie deloc

Scorul Total

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad

Descriere

0

Am respirape grea doar la efort mare

1

Am respirape grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină

2

Merg mai încet decât alp oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirapei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirapei grele când merg pe teren plat în ritmul meu

3

Mă opresc din cauza respirapei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat

4

Respirapa grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respirape grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

    Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

    Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc."

37. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236 cod (R03AC13) DCI: FORMOTEROLUM cu următorul cuprins:

"    DCI: FORMOTEROLUM

I. Indicaţie terapeutică:

    Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):

o wheezing (respiraţie suieratoare intalnita mai ales în cazul copiilor)

o dificulăţi de respiraţie

o constricţie toraciă

o tuse

- şi minim unul dintre:

o spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi >200 mL (ideal 400 mL);

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

o hiperreactivitate bronsica la metacolina (PC 20< 8mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post - bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

- adult

- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)

o dispnee

o şi/sau tuse cronica

o şi/sau producţie de sputa

o constricţie toracică

- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)

2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronşic

- Exacerbari severe de astm bronşic

- Tulburări majore de ritm cardiac

- Vârstă sub 12 ani (copii)

- Refuzul pacientului

V. Tratament:

    Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:

o Astm Bronşic.

Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi),

o Bronhopneumopatie cronică obstructivă

    Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

    Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor si/sau reducerii numărului de exacerbari).

VI. Monitorizarea tratamentului:

    Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

    Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi Tulburări majore de ritm cardiac Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie

    Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta - adrenergici în timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

a) Pentru astmul bronsic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b) Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală."

38. După Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237 cod (M01AE52) DCI: COMBINAŢII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM) cu următorul cuprins:

"    DCI:COMBINAŢIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicaţii:

    Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenta a cel puţin unui factor de risc gastro - intestinal.

II. Criterii de includere:

    Factorii de risc pentru complicaţiile gastro - intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS)

- antecedente de ulcer gastro - duodenal;

- vârsta > 65 ani;

- doza crescută de AINS;

- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mica), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;

- infecţia cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere

- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentara, atac de guta).

- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol

- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS

- gravide aflate în trimestrul al III - lea de sarcină

- insuficienţă hepatica severă (de exemplu Childs - Pugh C)

- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)

- ulcer peptic activ

- hemoragii digestive, hemoragii cerebro - vasculare sau alte tulburări de coagulare

- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

IV. Tratament

    1 comprimat (500mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

    Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apare în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

    Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei."