

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  
**CABINET PREȘEDINTE**

ORDIN nr. 406 din 29.05.2020

pentru modificarea și completarea anexei nr.1 la Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 141/2017 privind aprobarea formularelor specifice pentru verificarea respectării criteriilor de eligibilitate aferente protocoalelor terapeutice pentru medicamentele notate cu (\*\*)\*1 , (\*\*)\*1Ω și (\*\*)\*1β în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin HG nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare și a metodologiei de transmitere a acestora în platforma informatică din asigurările de sănătate

Având în vedere:

- Referatul de aprobare nr. DG 2149 / 29.05.2020 al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate;
- art. 56 și art. 278 alin. (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 5 alin. (1) pct. 25 - 27, art. 8, art. 18 pct. 17 și art. 37 din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare;
- Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare;
- Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr 1301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare;

În temeiul dispozițiilor:

- art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare;
- art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emite următorul

**ORDIN**

**Art. I.** – Anexa nr. 1 la Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 141/2017 privind aprobarea formularelor specifice pentru verificarea respectării criteriilor de eligibilitate aferente protocoalelor terapeutice pentru medicamentele notate cu (\*\*)\*1 , (\*\*)\*1Ω și (\*\*)\*1β în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul

programelor naționale de sănătate, aprobată prin HG nr. 720/2008, cu modificările ulterioare și a metodologiei de transmitere a acestora în platforma informatică din asigurările de sănătate, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.151 și 151 bis din 28 februarie 2017, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. În tabel, după poziția 129, se introduc 18 poziții noi, pozițiile 130 - 147, cu următorul cuprins:

Nr. crt.	Cod formular specific	DCI/afecțiune
130	J05AP56	SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM - pacienți adulți fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, fără răspuns la tratamentul anterior cu medicamente cu acțiune antivirală directă
131	L01XC18.4	PEMBROLIZUMABUM – NSCLC metastatic scuamos – în asociere cu Carboplatin și Paclitaxel/nab-Paclitaxel
132	L01XE36	ALECTINIB – NSCLC avansat ALK+ -monoterapie
133	L01XC32	ATEZOLIZUMAB – carcinom urotelial - monoterapie
134	L01XE26	CABOZANTINIBUM – carcinom celular renal
135	L01XC16	DINUTUXIMAB BETA - neuroblastom
136	L01XE21	REGORAFENIBUM – carcinom hepatocelular - monoterapie
137	L01XE42	RIBOCICLIBUM – cancer mamar
138	M05BX05	BUROSUMABUM – rahitism hipofosfatic X-linkat
139	L04AX06	POMALIDOMIDUM – mielom multiplu
140	L01XE39-MS	MIDOSTAURINUM – mastocitoză sistemică
141	L01XX27	ARSENICUM TRIOXIDUM – leucemie acută promielocitară
142	A16AB15	VELMANAZA ALFA
143	A16AB17	CERLIPONASUM ALFA
144	A16AX06	MIGLUSTATUM
145	L04AX08	DARVADSTROCEL
146	L01XC18.5	PEMBROLIZUMAB-carcinom urotelial-monoterapie
147	L01XC18.6	PEMBROLIZUMAB- Limfomul Hodgkin clasic -monoterapie

2. Formularele specifice corespunzătoare pozițiilor nr. 73, 79, 88, 89, 91, 100 și 129 se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1 - 7 la prezentul ordin.

3. După formularul specific corespunzător poziției 129 se introduc 18 noi formulare specifice corespunzătoare pozițiilor 130 - 147, prevăzute în anexele nr. 8 - 25 la prezentul ordin.

**Art. II** – Anexele nr. 1-25 fac parte integrantă din prezentul ordin.

**Art. III** - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I și pe pagina web a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate la adresa [www.cnas.ro](http://www.cnas.ro).

**PREȘEDINTE**

**Adela COJAN**

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: COMBINAȚII:  
DCI DABRAFENIBUM+DCI TRAMETINIBUM**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*variante 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*variante 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:  până la: 11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

## SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

Cod formular specific L01XE23-25

**INDICAȚII:** 1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

### A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani  DA  NU
3. **Melanom malign** avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic  
→ *indicație de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală sau*  DA  NU
4. **Melanom malign stadiul III** (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente → *indicație de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală*  DA  NU
5. Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)  DA  NU
6. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib → *criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală*)  DA  NU
7. Evaluare preterapeutică:  DA  NU
  - a. clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
  - b. confirmarea histologică a diagnosticului
  - c. statusul mutant al BRAF V600
  - d. examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
  - e. examen ginecologic și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
  - f. evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice), (dacă medicul curant consideră necesar)
  - g. evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz.

### B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU
2. Alăptarea  DA  NU
3. Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF  DA  NU

4. Interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)  DA  NU
5. Frația de ejeție (FEVS) < 40% (la latitudinea medicului curant)  DA  NU

### C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și complianței la tratament a pacientului  DA  NU
2. Statusul bolii neoplazice:
- *indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală* → tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat:
    - atât timp cât se observă beneficii clinice  sau
    - cât timp este tolerat de pacient
  - *în contextul tratamentului adjuvant al melanomului* → pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă:
    - nu are loc recidiva bolii  sau
    - nu apare toxicitate inacceptabilă
3. Starea clinică a pacientului permite continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță (evaluări periodice):  DA  NU
- a. examen imagistic: - examen CT la interval de 8-12 săptămâni pentru monitorizarea răspunsului la tratament:
  - RMN ; Scintigrafie osoasă ; PET-CT  (la decizia medicului)
  - b. examen ORL
  - c. examen ginecologic

*Notă: Evaluările periodice au scopul de a surprinde precoce un eventual al doilea cancer; apoi monitorizare minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece a doua neoplazie poate apărea atât în timpul, cât și după oprirea terapiei.*

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A ADMINISTRĂRII ȘI/SAU REDUCEREA DOZEI (conform protocolului terapeutic)

1. Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC)
2. Melanom primar, nou apărut
3. O alta neoplazie malignă / recurentă non-cutanată
4. Hemoragie
5. Afectare vizuală
6. Pirexie
7. Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă
8. Insuficiență renală

9. Evenimente hepatice
10. Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită
11. Erupții cutanate tranzitorii
12. Rabdomioliză
13. Pancreatită
14. Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)

**E. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI**

1. Decesul pacientului
2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului, cauza: .....
5. Decizia pacientului, cauza: .....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU SCLEROZĂ MULTIPLĂ –  
TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la: 11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată:  DA  NU
2. Diagnostic de certitudine de scleroză multiplă (SM, definită cf.criteriilor McDonald revizuite în 2018):  DA  NU
- Forma:** - recurent - remisivă
- recurent - remisivă cu boala activă
- secundar progresivă
- primar progresivă

Notă: imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală

3. Sindrom clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM:  DA  NU
4. Pacienții cu SM sau CIS incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii:  DA  NU

**B. CRITERII DE EXCLUDERE SAU CONTRAINDICAȚII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR**

1. Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM:  DA  NU
2. Contraindicații determinate de comorbidități asociate:  DA  NU
- a. tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă<sup>(1)</sup>
- b. afecțiuni hematologice grave
- c. afecțiuni hepatice grave
- d. neoplazii
- e. insuficiența renală severă
- f. alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate
- g. infecție HIV
3. Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare:  DA  NU
4. Contraindicații determinate de condiții fiziologice<sup>(2)</sup>:  DA  NU
- a. sarcina în evoluție (*doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018– ref. mai jos*)
- b. Alăptarea

(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

(2) În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

5. Imobilizare definitivă la pat (scor EDSS  $\geq$  8):  DA  NU



6. Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic, în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare, în mod specific):  DA  NU

NOTĂ: în această din urmă situație, medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.

7. Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie):  DA  NU

NOTĂ: în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

8. Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul):  DA  NU

9. Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală:

DA  NU

NOTĂ: vezi protocolul terapeutic pentru România care respectă în integralitatea lor recomandările Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociate sclerozei multiple.

### C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Statusul bolii la data evaluării demonstrează beneficiul terapeutic
2. Starea clinică a pacientului permite continuarea tratamentului
3. Probele biologice și imagistice permit continuarea tratamentului în condiții de siguranță

S-a efectuat evaluarea răspunsului la tratament prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice indicația)

NOTĂ: Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI

1. În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții) întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule
2. Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție
3. În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat

4. Eșecul tratamentului imunomodulator ce impune întreruperea tratamentului
5. Reacții adverse severe, inacceptabile pentru continuarea tratamentului
6. Alt motiv, specificat.....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

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

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: IDEBENONUM**

- *indicația Neuropatia Optică Ereditară Leber (LHON) -*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:  în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:  până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta: - adolescenți  DA  NU  
 - adulți  DA  NU
3. Teste genetice moleculare pozitive:  DA  NU
- Prezența unei mutații punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial:
  - în 90% din cazuri → cel puțin una dintre cele trei mutații majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariția semnelor clinice de boală:
  - în 10% din cazuri → alte mutații minore:
4. Prezintă **minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber** (*neuropatia optică ereditară*), cu condiția ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul inițierii terapiei:  DA  NU
- a. scăderea acuității vizuale la nivel central/centrocaecal cu apariție nedureroasă, în general subacută/acută:
- b. prezența unui scotom central/centrocaecal:  DA  NU
- fie unilateral (25% dintre pacienți):
  - fie bilateral (afectarea celuiilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8-12 săptămâni de la afectarea primului ochi):
- c. scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți):
- d. alterarea percepției culorilor (discromatopsie), în special pe axa roșu-verde:
- e. lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament:
- f. apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic și fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) și axonilor lor:

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Pacienții la care debutul simptomatologiei a avut loc în urmă cu mai mult de 60 luni
2. Pacienții care suferă de:
- alte neuropatii  sau
  - afecțiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuității vizuale:

- nevrita optică
- glaucom
- atrofia optică dominantă
- neuropatia toxică
- neuropatia nutrițională

### C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Administrarea Idebanona (maxim 24 de luni) → răspuns terapeutic:  DA  NU
2. Evaluări la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul apariției răspunsului CRR (recuperare clinică relevantă):  DA  NU
  - a. Dacă răspunsul nu apare la primele evaluări → continuă tratamentul până la maxim 24 luni când medicul de specialitate oftalmolog va face o nouă evaluare clinică:  DA  NU
    - Dacă la 24 luni nu se observă nici un răspuns privind recuperarea acuității vizuale → terapia se oprește (foarte puțin probabil ca pacientul să mai răspundă)
  - b. Dacă pacientul răspunde (recuperare acuitate vizuală) mai devreme (la 6 luni , 12 luni  sau 18 luni ) → continuă tratamentul până la faza de platou (aceleași valori între două evaluări succesive)  → continuă tratamentul încă 1an (după faza de platou, perioada totală de tratament ≤ 36 de luni), pentru stabilizare .

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Absența răspunsului clinic: nu există nici un răspuns (lipsă recuperare acuitate vizuală) la primele evaluări  sau până la maxim 24 luni de la inițierea terapiei  → pacient nonrespondent → tratamentul trebuie întrerupt:  DA  NU
2. Lipsă beneficiu (recuperare acuitate vizuală) între doua evaluări succesive → fază de platou: se continua tratamentul încă 1 an → se oprește (perioada totală de tratament ≤ 36 de luni)
3. Hipersensibilitate la idebenona sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE  
INTESTINALĂ – AGENȚI BIOLOGICI -**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:      

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:                   5. FO / RC:       în data:      

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:    PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală), după caz:    ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):  
  

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:       până la:      11. Data întreruperii tratamentului:      

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la „tip evaluare” este bifat „întrerupere”!

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

**I. CRITERII SPECIFICE** în funcție de tipul de diagnostic (este necesară îndeplinirea a minim un criteriu din cele enumerate):

**a. Colită ulcerativă:**  DA  NU

1. Pacient adult cu colită ulcerativă moderată sau severă, cu extensie E1 sau peste, în eșec la terapia standard sau la un agent biologic anterior  sau

2. Pacient pediatric (6-17 ani) cu colită ulcerativă cu extensie > E2, în eșec la terapia standard  sau

3. Pacient adult sau pediatric cu colită acută gravă (colită fulminantă), în eșec la terapia cu corticoizi iv

**b. Boala Crohn:**  DA  NU

1. Pacient adult cu boala Crohn moderată sau severă, în eșec terapeutic la terapia standard sau la un agent biologic anterior  sau

2. Pacienți adulți cu boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la terapia standard, sau la un agent biologic anterior, în absența abceselor intraabdominale sau pelvine  sau

3. Pacienți adulți cu boala Crohn operată și risc de reactivare  sau

4. Pacienți adulți cu boala Crohn severă (fulminantă) sau cu factori de risc pentru evoluție nefavorabilă  sau

5. Pacienți pediatrici (peste 6 ani) cu boala Crohn în eșec la terapia standard

**II. CRITERII GENERALE** (de îndeplinit cumulativ 1,2,3,5 pentru colita ulcerativă și 1,2,3,4,5 pentru boala Crohn):

1. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapia biologică:  DA  NU

2. Screeningul infecțios a fost efectuat și permite inițierea tratamentului biologic:  DA  NU

3. Screeningul pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante a fost efectuat și permite inițierea tratamentului biologic:  DA  NU

4. Screeningul imagistic pentru abcese (pentru boala Crohn):  DA  NU

5. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU

**B. CRITERII DE CONTINUARE A TERAPIEI**

(evaluare la 12 săptămâni de la inițiere și, ulterior, la fiecare 6 luni)

1. Remisiune clinică:  DA  NU

- a. continuare cu aceeași doză
- b. oprire medicament
- 2. Răspuns parțial:**  DA  NU
- a. continuare cu aceeași doză
- b. optimizare tratament
- 3. Recădere / pierderea răspunsului:**  DA  NU
- a. continuare cu aceeași doză, dacă pacientul a epuizat toate alternativele terapeutice
- b. optimizare tratament (conform recomandărilor din Protocol)
- c. întrerupere tratament

### C. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Lipsa răspunsului primar
2. Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului
3. Reacție adversă severă
4. Deces
5. Decizia medicului, cauza: .....
6. Decizia pacientului, cauza: .....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI BLINATUMOMABUM**

- *Leucemie acută limfoblastică* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:    , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient/aparținător:  DA  NU
1. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - refractară la cel puțin două tratamente anterioare → copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an*  DA  NU
  2. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - recidivă după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare → copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an*  DA  NU
  3. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice → copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an*  DA  NU
  4. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - refractară la tratamentele anterioare → adulți*  DA  NU
  5. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - recidivată după tratamentele anterioare → adulți*  DA  NU
  6. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - refractară la tratamentele anterioare, în prima remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți*  DA  NU
  7. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - refractară la tratamentele anterioare, în a doua remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți*  DA  NU
  8. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - recidivantă la tratamentele anterioare, în prima remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți*  DA  NU
  9. *Leucemie acută limfoblastică (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 + - recidivantă la tratamentele anterioare, în a doua remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți*  DA  NU

**II. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. RC (*remisiune completă*):  $\leq 5\%$  blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 100.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 1.000/\text{mmc}$ )

2. RCh\* (*remisiune completă cu recuperare hematologică parțială*):  $\leq 5\%$  blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 50.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 500/\text{mmc}$ ).

### III. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului)
3. Evenimente neurologice
4. Creșterea valorilor enzimelor hepatice
5. Infecții
6. Sindrom de eliberare de citokine
7. Reacții de perfuzie
8. Sindrom de liză tumorală
9. Imunizări
10. Alte reacții adverse relevante clinic:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

### FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PEMBROLIZUMABUM

- *melanom malign* -

#### SECȚIUNEA I - DATE GENERALE

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:  în data:

6. S-a completat ‘‘Secțiunea II- date medicale’’ din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

#### 8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic<sup>1</sup> (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:  până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la ‘‘tip evaluare’’ este bifat ‘‘întrerupere’’

---

<sup>1</sup> Se notează obligatoriu codul 117

INDICAȚIE: *Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.*

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani:  DA  NU
3. Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic:  DA  NU
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală:  DA  NU
5. Status de performanță ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos):  DA  NU
6. Prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)\* (\*vezi observația de mai jos):  DA  NU
7. Pacienți pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament:  DA  NU

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Insuficiență hepatică moderată sau severă:  DA  NU
2. Insuficiență renală severă:  DA  NU
3. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții:  DA  NU
4. Sarcină și alăptare:  DA  NU
5. Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc):  DA  NU
6. Metastaze active la nivelul SNC:  DA  NU
7. Status de performanță ECOG >2:  DA  NU
8. Infecție HIV:  DA  NU
9. Hepatită B sau hepatită C:  DA  NU
10. Boli autoimune sistemice active:  DA  NU
11. Boală pulmonară interstițială:  DA  NU
12. Antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi:  DA  NU

13. Antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali:  DA  NU
14. Pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor:  DA  NU
15. Pacienți cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. \* (\*vezi observația de mai jos):  DA  NU

\* Observatie: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare / agravare a comorbidităților, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medicul curant.

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

#### **Evaluare pre-terapeutică:**

- DA  NU
- a. Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală:  DA  NU
- b. Confirmarea histologică a diagnosticului:  DA  NU
- c. Evaluare biologică - în funcție de decizia medicului curant:  DA  NU
1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
- a) Remisiune completă
- b) Remisiune parțială
- c) Boală staționară
- d) Beneficiu clinic
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
5. Răspuns favorabil la tratament pentru pacienții la care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare):  DA  NU

#### **Monitorizarea tratamentului:**

- DA  NU
- a. Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT)
- b. Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar
- c. Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic

*Notă: Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni, și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

2. Reapariția oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

3. Decizia medicului, cauza:.....

4. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PERTUZUMABUM**

- *Neoplasm mamar în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:    , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat<sup>1</sup>: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

<sup>1</sup> Se completează ambele DCI-uri notate cu \*\*1 Pertuzumab și Trastuzumab



**INDICAȚIE:** Cancer mamar incipient – Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie pentru:

- *Tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență*
- *Tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență*

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani:  DA  NU
3. Pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH):  DA  NU
4. Stadiu incipient ( în situație neoadjuvantă sau adjuvantă ) la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurență\*:  DA  NU
5. Stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă\*\*):  DA  NU
6. FEVS  $\geq$  50%:  DA  NU
7. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2:  DA  NU

Note: \* În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonal negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonal și de afectarea ganglionară.

\*\* În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonal.

### II. CRITERII DE EXCLUDERE / ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ / TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI (la latitudinea medicului curant):

1. Sarcină/Alăptare:  DA  NU
2. Hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
3. Tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie **întrerupt, pentru cel puțin 3 săptămâni**, în

oricare dintre următoarele situații:

- semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
- scăderea fracției de ejeecție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %
- FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq$  10% sub valorile anterioare tratamentului.
- în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare **întreruperea definitivă** a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile

NOTĂ: *fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului.*

4. Pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
5. Dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.
6. Dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorita toxicității specifice a acestuia, de ex. toxicitate hematologică sau neuropatie periferică), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. In cazul tratamentului neoadjuvant: Pertuzumab + Trastuzumab + chimioterapie administrat 3 → 6 cicluri terapeutice, în cadrul schemei complete de tratament → continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă):
3. În cazul tratamentului adjuvant \*\*\*: Pertuzumab + Trastuzumab administrat timp de un an:
- până la 18 cicluri  sau
  - până la recurența bolii  sau
  - toxicitate inacceptabilă  (indiferent care apare prima)

*NOTĂ: \*\*\* inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.*

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

Cod formular specific: J05AP56

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC**

**DCI (SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM)**

**- pacienți adulți fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, fără răspuns la  
tratamentul anterior cu medicamente cu acțiune antivirală directă -**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:      

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:                   5. FO / RC:       în data:      

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  întrerupere

## 8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:    PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:    , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:    ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):   

9. DCI recomandat: ..... DC (după caz) .....

## 10. Perioada de administrare a tratamentului:

 3 luni (12 săptămâni)de la:        până la:      11. Data întreruperii tratamentului\*:      

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

## SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

### A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Pacient adult cu fibroză F0-F3  DA  NU

sau

2. Pacient adult cu ciroză hepatică compensată scor Child A  DA  NU

Dacă DA se completează obligatoriu și pct.3

3. Scor Child-Pugh (valoare calculată): .....

4. Pacient non responder la terapia inițială cu orice tip de DAA

Perioada anterioară de tratament .....

Medicament administrat/schemă terapeutică administrată.....

și ARN-VHC cantitativ pozitiv, peste limita de detecție, determinată cu mai puțin de 6 luni de la momentul includerii în tratament

valoare.....

data determinării

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

5. Pacient infectat VHC posttransplant hepatic  DA  NU

6. Coinfecție sau infecție ocultă VHC-VHB  DA  NU

7. Coinfecție cu HIV  DA  NU

8. Comorbidități prezente  DA  NU

Dacă DA:- precizați: .....

9. Consultul și evaluarea contraindicațiilor pentru introducerea tratamentului antiviral ale medicului de specialitate care tratează comorbiditățile  DA  NU

10. Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient, în vederea evitării evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase<sup>1</sup>  DA  NU

### NOTA

Pentru pacienții cu insuficiență renală cronică severă (e GFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau pentru pacienții cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă, tratamentul se inițiază doar în absența altor opțiuni terapeutice și cu asumarea responsabilității medicului prescriptor și a pacientului.

<sup>1</sup> RCP sau <http://www.hepdruginteractions.org>

## B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral sustinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)
2. Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ
3. Ciroză decompensată (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom. hepato-renal) - actual sau antecedente: scorul Child-Pugh > 6 puncte
4. Cancer hepatic tratat prin ablație, rezecție, TACE, la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne imagistice (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură
5. Contraindicații medicamentoase specifice : vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PEMBROLIZUMABUM**

- *NSCLC metastatic scuamos - în asociere cu Carboplatin și Paclitaxel/nab-Paclitaxel -*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:  în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:  pd de diagnostic<sup>1</sup> (varianta 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:  până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

---

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

<sup>1</sup> Se notează obligatoriu codul III (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**INDICAȚIE:** In asociere cu carboplatină și, fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani  DA  NU
3. Carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), tip EPIDERMOID, metastatic scuamos, confirmat histopatologic, independent de scorul PD-L1, efectuat printr-o testare validată  DA  NU
4. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2  DA  NU

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Sarcină/Alăptare:  DA  NU
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp):  DA  NU
4. În următoarele situații: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresiv; pacienții cu infecții active\*.  DA  NU

\*Notă: După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale.

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
  - a) Remisiune completă
  - b) Remisiune parțială
  - c) Boală staționară
  - d) Beneficiu clinic
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (clinic și imagistic) în absența beneficiului clinic
2. Deces
3. Reacție adversă mediata imun – severă, repetată, sau ce pune viața în pericol
4. Decizia medicului, cauza:.....
5. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI DCI ALECTINIB**

- NSCLC avansat ALK+ - monoterapie

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:  în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:  până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

**INDICAȚIE:** monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq 18$  ani:  DA  NU
3. Neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul III B:  DA  NU
4. Neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiul IV:  DA  NU
5. Indice al statusului de performanță ECOG – 0, 1 sau 2:  DA  NU
6. Funcții adecvate (în opinia medicului curant):  DA  NU
  - hematologică
  - renală
  - hepatică

Evaluarea preterapeutică va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii – examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasa, PET-CT, etc), în funcție de decizia medicului curant
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare, în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Status de performanță  $> 2$   DA  NU
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
  - a) Remisiune completă
  - b) Remisiune parțială
  - c) Boală staționară
  -

d) Beneficiu clinic

3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- evaluare imagistică la un interval de 8-12 săptămâni, (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare, în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ/DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI**

- 1. Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică)
- 2. Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- 3. Sarcină și alăptare
- 4. Decizia medicului, cauza:.....
- 5. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI ATEZOLIZUMAB**

- *Carcinom urotelial – monoterapie*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:      d de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**INDICAȚIE:** Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină.

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq 18$  ani:  DA  NU
3. Diagnostic de **carcinom urotelial**, confirmat histopatologic sau citologic, localizat la nivelul:  DA  NU
  - bazinetului  sau
  - ureterelor  sau
  - vezicii urinare  sau
  - uretrei
4. Boală metastatică sau nerezecabilă:  DA  NU
5. Status de performanță ECOG 0 – 2:  DA  NU
6. Progresia bolii în timpul unui tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină:  DA  NU  
sau
7. Progresia bolii după un tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină:  DA  NU  
sau
8. Recidiva bolii în primele 12 luni ce urmează unei chimioterapii adjuvante/neoadjuvante pe bază de săruri de platină:  DA  NU

Evaluarea preterapeutică va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii (criteriul de includere în tratament) – examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasa, PET-CT, etc) în funcție de decizia medicului curant
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți:  DA  NU
2. Sarcina sau alăptare:  DA  NU
3. Pacienți care au beneficiat anterior de administrarea unui imunoterpic, inhibitor PDL1 sau PD1 și au prezentat boală progresivă la acesta:  DA  NU

Notă: pot beneficia de atezolizumab pacienții care au primit anterior un imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv

4. **În cazul următoarelor situații:**  DA  NU

- metastaze active la nivelul SNC sau dependente de corticoterapie
- status de performanță ECOG > 2
- infecție HIV, hepatită B sau hepatită C
- boli autoimune sistemice active
- boală pulmonară interstițială
- antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi
- antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali
- pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv
- pacienții cu infecții active

Notă: după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu atezolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale.

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU

2. Statusul bolii la data evaluării:

- a) Remisiune completă
- b) Remisiune parțială
- c) Boală staționară
- d) Beneficiu clinic

3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- evaluare imagistică la un interval de 8-12 săptămâni, (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic:

DA  NU

Notă: Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 8-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va

avea în vedere întreruperea tratamentului.

2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului:  DA  NU
3. Decizia medicului, cauza: .....  DA  NU
4. Decizia pacientului, cauza: .....  DA  NU

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI CABOZANTINIBUM**

- *Carcinom celular renal* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la „tip evaluare” este bifat „întrerupere”!



**INDICAȚIE:** în tratamentul carcinomului celular renal (CCR) în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq$  18 ani:  DA  NU
3. Diagnostic citologic sau histologic de neoplasm renal cu celule clare:  DA  NU
4. Pacienți care au primit deja cel puțin o linie de tratament TKI anti VEGF (*Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib*):  DA  NU
5. Progresie tumorală confirmată radiologic în timpul ultimului tratament TKI anti VEGF:  DA  NU  
*sau*
6. Progresie tumorală confirmată radiologic în timpul celor 6 luni după tratamentul cu TKI (*inhibitor de tirozin kinază*) anti VEGF (*anti-factor de creștere endotelial vascular*):  DA  NU
7. Indice al statusului de performanță ECOG – 0, 1 sau 2:  DA  NU
8. Funcții adecvate (*în opinia medicului curant*):  DA  NU
  - hematologică
  - renală
  - hepatică

#### Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Indice al statusului de performanță  $>$  2:  DA  NU
2. Tratament anterior cu *Everolimus*, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART:  DA  NU  
*sau*
3. Tratament anterior cu *Cabozantinib* și au prezentat progresie sau toxicitate:  DA  NU
4. Pacienți cu funcție biologică alterată (*în opinia medicului curant*):  DA  NU

5. Pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală:  DA  NU

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
- a) Remisiune completă
  - b) Remisiune parțială
  - c) Boală staționară
  - d) Beneficiu clinic
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Eșecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică / deteriorare clinică)
2. Efecte secundare (toxice) nerecuperate
3. Decizia medicului, cauza:.....
4. Decizia pacientului, cauza:.....
5. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI DINUTUXIMAB BETA**

- *Neuroblastom* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la „tip evaluare” este bifat „întrerupere”!

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de aparținători:  DA  NU
2. Vârsta peste **12 luni**:  DA  NU
3. Diagnostic de **neuroblastom cu grad mare de risc** la pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție → au obținut cel puțin un răspuns parțial → urmat de terapie mieloablative și transplant de celule stem:  DA  NU  
*sau*
4. Pacienți cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală:  DA  NU

*NOTĂ: - Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.*

*- În cazul pacienților cu antecedente de boală recurentă/rezistentă și al pacienților care nu au obținut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).*

*Înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametri clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:*

- pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei
- funcție adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile  $\geq 500/\mu\text{l}$ , număr de plachete  $\geq 20000/\mu\text{l}$ , hemoglobin  $> 8,0 \text{ g/dl}$
- funcție hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST)  $< 5$  ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- funcție renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG)  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

**II. CRITERII DE EXCLUDERE LA TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Boala grefă-contra-gază (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă:  DA  NU

**III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
  - monitorizarea reacțiilor alergice severe, inclusiv anafilaxie:  DA  NU
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Apariția uneia din următoarele reacții toxice:

DA  NU

- anafilaxie de gradul 3 sau 4
- neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită
- neuropatie periferică de gradul 3
- toxicitate oculară de gradul 3
- hiponatremie de gradul 4 ( $< 120$  mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanței hidrice
- sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)

2. Încheierea celor 5 cicluri consecutive de tratament:

DA  NU

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI REGORAFENIBUM**

- *Carcinom hepatocelular* – monoterapie

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la „tip evaluare” este bifat „întrerupere”!

## SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

Cod formular specific **L01XE21**

*INDICAȚIE: Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib.*

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq 18$  ani:  DA  NU
3. Diagnostic de carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic:  DA  NU
4. Diagnostic non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (*American Association For the Study of Liver Diseases*), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză:  DA  NU
5. Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib:  DA  NU
6. Eșec al tratamentului anterior cu Sorafenib:  DA  NU
7. Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib:  DA  NU  
(definită prin administrarea unei doze  $\geq 400$  mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib)
8. Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant):  DA  NU
9. Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant):  DA  NU
10. Indice al statusului de performanță ECOG – 0, 1:  DA  NU

### Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic:  DA  NU
2. Tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib:  DA  NU
3. Oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib:  DA  NU
4. Afectare cardiacă (în opinia medicului curant):  DA  NU
5. Insuficiență hepatică scor Child-Pugh B sau C:  DA  NU

6. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU

2. Statusul bolii la data evaluării:

a) Remisiune completă

b) Remisiune parțială

c) Boală staționară

d) Beneficiu clinic

3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Eșecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică):  DA  NU

3. Efecte secundare (toxice) nerecuperate:  DA  NU

4. Decizia medicului:.....  DA  NU

5. Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul:.....  DA  NU

*Notă: întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant, conform protocolului terapeutic.*

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI RIBOCICLIBUM**

- *Cancer mamar* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic (variante 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (variante 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la „tip evaluare” este bifat „întrerupere”!

## SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

Cod formular specific **L01XE42**

**INDICAȚIE:** în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale\* simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt.

### I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu:  DA  NU
3. Vârsta peste 18 ani:  DA  NU
4. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2:  DA  NU
5. Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță:  DA  NU
6. Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec:  DA  NU

**NOTĂ:** \*In studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

### II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Femei în premenopauză **fără**:  DA  NU
  - ablație ovariană  sau
  - supresie ovariană cu un agonist de LHRH (hormonul eliberator de hormon luteinizant)
3. Femei în perimenopauză **fără**:  DA  NU
  - ablație ovariană  sau
  - supresie ovariană cu un agonist de LHRH (hormonul eliberator de hormon luteinizant)

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
  - a) Remisiune completă
  - b) Remisiune parțială

c) Boală staționară

d) Beneficiu clinic

3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

a. Hemograma completă trebuie monitorizată:  DA  NU

- anterior începerii tratamentului cu Ribociclib

- la începutul fiecărui ciclu

- precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri

b. Răspunsul terapeutic trebuie evaluat, la intervale regulate, prin:  DA  NU

- metode clinice

- metode imagistice (CT, RMN)

c. Examenul EKG trebuie efectuat:  DA  NU

○ înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib

○ în aproximativ ziua 14 a primului ciclu

○ la începerea celui de-al doilea ciclu

○ apoi, conform indicațiilor clinice

○ monitorizare mai frecventă a EKG în cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia bolii (obiectivat imagistic si/sau clinic)

2. Toxicități inacceptabile

3. Decizia medicului, cauza:.....

4. Decizia pacientului, cauza:.....

5. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

6. Necesitatea reducerii dozei sub 200 mg/zi din cauza reacțiilor adverse

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.



**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI BUROSUMABUM**

- *Rahitism hipofosfatic X-linkat* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:  în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:  până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT (punctele 1-6 trebuie îndeplinite concomitent):**

1. Copii cu vârsta de minim 1 an/ Adolescenți al căror schelet este încă în creștere\*: DA  NU

2. Care îndeplinesc următoarele criterii din protocolul terapeutic:

■ criterii clinice de diagnostic RHF (*rahitism hipofosfatic X-linkat*, Anexa 1):  DA  NU

■ criterii biologice de diagnostic RHF (Anexa 2):  DA  NU

■ criterii radiologice de diagnostic RHF (Anexa 3):  DA  NU

*Notă: - "schelet încă în creștere" este definit ca  
viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau  
- vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin  
- vârsta osoasă de maxim 16 ani la sexul masculin*

3. a. **Istoric familial de RHF X-linkat:**  DA  NU  
*și/sau*

b. **Confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX):**  DA  NU  
*și/sau*

c. **Dacă analiza moleculară nu este disponibilă: valoare crescută a FGF23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor) concomitent cu excluderea altor cauze dobândite de hipofosfaticie (ex. urină)**

DA  NU

4. **Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (*alternativ sau concomitent*):  DA  NU

- a) - Viteză de creștere staturală < -2 DS/an pentru vârstă și sex  sau  
- viteză de creștere < 4 cm/an la copiii cu vârste între 4-8 ani după un an de terapie convențională  sau  
- menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională

*și/sau*

b) Persistența modificărilor radiologice de rahitism – definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3)

*și/sau*

c) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare   
*și/sau*

d) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni)

*Sau*

4') **Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:** DA  NU

- Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături)  și/sau  
- Apariția nefrocalcinozei

*Sau*

4') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate:

DA  NU

5. Valori ale fosfatemiei sub limitele normale pentru vârstă la momentul initerii terapiei:  DA  NU

6. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient/apartinători:  DA  NU

## II. PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU INIȚIEREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

NOTĂ: \* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

\*\* evaluări nu mai vechi de 3 luni

1. \*\* a. criterii antropometrice: - greutate   
- înălțime   
  
- talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol   
  
- perimetru cranian   
  
- formă particulară a capului   
  
b. semne clinice de rahitism (*genu varum/genu valgum etc*)   
c. măsurarea distanței (cf.ref. bibliografice): - intercondilare în genu varum   
- intermaleolare în genu valgum   
d. evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

NOTĂ: standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).

2. Scorul de severitate a rahitismului (RSS - calculat pe baza următoarelor radiografii, conform anexei 3):

- \*\* radiografie pumn comparativ  și  
- \*\* radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)

3. Probe sangvine\* (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - *se vor nota și valorile normale ale laboratorului*)

Calcemie =

Albuminemie =

Fosfatemie =

fosfatază alcalină =

4. Probe urinare\*

Calciurie =

Fosfaturie =

Creatinină =



în urina pe 24 ore= la copii > 3 ani

respectiv

calciu =  
fosfor =  
creatinină =



în spotul de urină la copii < 3 ani

**5. Investigații hormonale** (în cazuri selecționate); *se vor nota și valorile normale ale laboratorului*

PTH =

25 OH vitamina D =

1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D =

**7. Dovezi ale etiologiei genetice X-linkate** (*documente anexate*)

- Mutație genă PHEX documentată
- sau
- Valori crescute ale FGF23 concomitent cu excluderea altor cauze de hipofosfatemie

**III. PARAMETRII DE MONITORIZARE**

**III.1. CLINICI (la 6 luni)**

Data.....

- a. Date antropometrice: - greutate   
- înălțime   
- talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol   
- perimetru cranian   
- formă particulară a capului
- b. semne clinice de rahitism (*genu varum/genu valgum etc*)
- c. măsurarea distanței (cf.ref. bibliografice): - intercondilare în genu varum   
- intermaleolare în genu valgum
- d. evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

**III.2. BIOLOGICI ȘI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE**

	Data/valoarea	Data/valoarea	Data/valoarea
<b>Fosfatemia</b> <i>la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2-3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)</i>			



<b>Calcemie</b> <i>La 3 luni</i>			
<b>Calciurie</b> <b>Fosfaturie</b> <b>creatinină urinară</b> <b>RFG (urina pe 24 ore)</b> <b>raport calciu/creatinină</b> <b>în spotul de urină</b> <i>la 3 luni</i>			
<b>Fosfatază alcalină</b> <i>La 3 luni</i>			
<b>PTH</b> <i>La 3 luni</i>			
<b>1,25 (OH)<sub>2</sub> D</b> <i>La 6 luni</i>			
<b>25OHD</b> <i>Anual</i>			
<b>Radiografie pumn</b> <b>comparativ și</b> <b>radiografie membre</b> <b>inferioare (ortoleg sau</b> <b>radiografie genunchi)</b> <i>Anual</i>			
<b>Ecografie renală</b> <i>În primul an de tratament</i> <i>și anual</i>			
Consult stomatologic <i>În primul an de tratament</i> <i>și anual</i>			
Consult ortopedic <i>În primul an de tratament</i> <i>și anual</i>			

**Altele (la nevoie, rezultate atașate)**

- Ecografie cardiacă -
- Examen FO și RMN cerebral –
- Examen ORL, audiograma -

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți  sau
- Viteza de creștere sub 2 cm pe an  sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani  sau
- Complanță inadecvată  sau
- Apariția de reacții adverse grave  sau
- Contraindicații ale tratamentului – pe parcursul terapiei

**V. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU

2. Starea clinică a pacientului permite continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:

DA  NU

- vezi criteriile clinice de evaluare și monitorizare a tratamentului, cf. protocolului terapeutic

3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță: DA NU

- vezi criteriile paraclinice și explorările complementare, cf. protocolului terapeutic

4. Criterii de apreciere a eficienței terapiei (în cursul primului an de terapie):

- îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an):  DA  NU

- Normalizarea valorilor fosfatemiei:  DA  NU

- Normalizarea valorilor fosfatazei alcaline:  DA  NU

- Îmbunătățirea scorului radiologic pt.rahitism la 40 / 64 săptămâni:  DA  NU

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI POMALIDOMIDUM**

- *Mielom multiplu* -

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

**1. Unitatea medicală:** .....

**2. CAS / nr. contract:** ...../.....

**3. Cod parafă medic:**

**4. Nume și prenume pacient:** .....

**CNP / CID:**

**5. FO / RC:**  **în data:**

**6. S-a completat “Secțiunea II- date medicale“ din Formularul specific cu codul:** .....

**7. Tip evaluare:**  inițiere  continuare  întrerupere

**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:**

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*variante 999 coduri de boală*), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*variante 999 coduri de boală*):

**9. DCI recomandat:** 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

**10. \*Perioada de administrare a tratamentului:**  3 luni  6 luni  12 luni,

**de la:**  **până la:**

**11. Data întreruperii tratamentului:**

**12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:**

DA  NU

\*Nu se completează dacă la “**tip evaluare**“ este bifat “**întrerupere**“

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq 18$  ani  DA  NU
3. Diagnostic de **mielom multiplu recidivat și refractar** (obiectivat clinic și biologic):  DA  NU
4. Tratament în asociere cu dexametazonă → pacienți cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib → au prezentat progresia bolii la ultimul tratament:  DA  NU

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Sarcina:  DA  NU
3. Femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii:  DA  NU
4. Bărbați care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare:  DA  NU

**III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
  - numărul de neutrofile trebuie să fie  $\geq 1 \times 10^9/l$
  - numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

*Notă: Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice sunt cele elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG, vezi protocolul terapeutic.*

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), vezi protocolul terapeutic.

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: MIDOSTAURINUM****- Mastocitoză sistemică -****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE****1. Unitatea medicală:** .....**2. CAS / nr. contract:** ...../.....**3. Cod parafă medic:** **4. Nume și prenume pacient:** .....**CNP / CID:** **5. FO / RC:**  **în data:** **6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul:** .....**7. Tip evaluare:**  inițiere  continuare  întrerupere**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:** boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic\*\* (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): **9. DCI recomandat:** 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

**10. \*Perioada de administrare a tratamentului:**  3 luni  6 luni  12 luni,**de la:**  **până la:** **11. Data întreruperii tratamentului:** **12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:** DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

\*\*Această indicație se codifică la prescriere obligatoriu prin **codul 166** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU

2. Vârsta  $\geq$  18 ani

3. Se administrează *Midostaurinum* în monoterapie la pacienți cu diagnostic de:

- mastocitoză sistemică agresivă (MSA)  sau
- mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)  sau
- leucemie cu celule de tip mastocit (LCM)

▶ MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic  DA  NU

▶ MSA= MS cu cel puțin 1 semn C  DA  NU

▶ LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă  DA  NU

Diagnostic de mastocitoză sistemică (MS):

- îndeplinirea 1 criteriu major și 2 criterii minore:  DA  NU sau
- îndeplinirea a 3 criterii minore:  DA  NU

a) **Criteriul major de diagnostic:**

- biopsie de măduvă osoasă: infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau
- biopsii de organe: infiltrate multifocale dense de mastocite în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat)

b) **Criterii minore de diagnostic:**

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă  sau
  - anomalii morfologice de tip I sau II  sau
  - mastocitele sunt fuziforme în alte organe extracutanate
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă  sau din alte țesuturi
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2\*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată)

c) **Criterii de severitate în mastocitoze, clasificate ca semne "B" și "C".**

► **Semne "B":**

Apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ:

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux)
2. nivelul seric al triptazei > 200 µg /l
3. biopsie medulară hipercelulară cu pierderea de adipocite
4. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
5. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

► **Semne "C":**

Apreciează insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (de exemplu, confirmat prin biopsie, dacă este posibil):

1. citopenie (neutrofile <  $1,0 \cdot 10^9 / l$ , hemoglobină < 10 g/dl și / sau trombocite <  $100 \cdot 10^9/l$ ), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare cu semne de malignitate
2. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
3. splenomegalie – splină palpabilă cu hipersplenism
4. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
5. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală cu mastocite

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
2. Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină)

**C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și complianței la tratament a pacientului  DA  NU
2. Evoluția bolii neoplazice:
  - favorabilă
  - staționară
  - progresie



3. Metoda de evaluare (vezi tabelul cu criteriile privind administrarea dozelor de Midostaurinum din protocolul terapeutic):
- a. Hemoleucogramă cu formulă leucocitară → atenție la apariția toxicității hematologice
  - b. Biochimie: - monitorizarea funcției renale → atenție pentru identificarea toxicității   
- monitorizarea funcției hepatice → atenție pentru identificarea toxicității
  - c. Monitorizare cardiologică (ECG, FEVS) → atenție risc de prelungire a intervalului QTc
  - d. Monitorizarea funcției pulmonare → atenție BPI sau pneumonită de grad  $\geq 3$  (NCI CTCAE)
  - e. Monitorizarea interacțiunii cu alte medicamente (inhibitori potenți ai CYP3A4)
  - f. Monitorizarea infecțiilor grave, active

#### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- 1. Lipsa de răspuns la tratament (vezi criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM din protocolul terapeutic)
- 2. Apariția unor toxicități inacceptabile/intoleranță
- 3. Sarcină și alăptare
- 4. Decizia medicului, cauza: .....
- 5. Decizia pacientului, cauza: .....

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: ARSENICUM TRIOXIDUM  
- Leucemie acută promielocitară -**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:      

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:                   5. FO / RC:       în data:      

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:    PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:      , cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală), după caz:    ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):   

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:       până la:      11. Data întreruperii tratamentului:      

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

## A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq 18$  ani  DA  NU
3. Inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:

▪ **leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar**, nou diagnosticată (număr de leucocite  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) în asociere cu acidul all-*trans*-retinoic (AATR)

▪ **leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară** (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie)

LAP caracterizată prin prezența translocației t (15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

## B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului):  DA  NU

## C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Starea clinică și biologică a pacientului permit continuarea tratamentului, confirmate prin:
- Monitorizare de laborator: efectuarea determinărilor de cel puțin de două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare:  DA  NU

- hemoleucograma
- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electroliți
- coagulare

3. Electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent:  DA  NU

#### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI / AMÂNARE, MODIFICARE ȘI REINIȚIERE A DOZEI

1. Toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform *Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie*), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen, tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat
2. Recurență a toxicității
3. Sindromul de activare a leucocitelor
4. Modificări ECG (prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet)
5. Hepatotoxicitate
6. Hiperleucocitoză
7. Apariția unei a doua patologii maligne
8. Encefalopatie
9. Sarcină și alăptare
10. Manifestări de supradozaj
11. Dacă nu se obține remisiune în LAP nou diagnosticat în 60 de zile sau în LAP R/R în 50 de zile
12. După 4 cicluri de consolidare.

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: VELMANAZA ALFA****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:** boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:  până la: 11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

## SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

Cod formular specific A16AB15

**INDICAȚII:** terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

### A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. **Diagnostic: alfa-manozidoză (AM)**, boală de stocare lizozomală (LSD): ▪ formă ușoară:

▪ formă medie:

**- diagnostic specific:**

a) enzimatic<sup>1</sup> ..... data  DA  NU

b) molecular<sup>2</sup> .....data  DA  NU

2. **Sunt eligibili pentru tratament pacienții care prezintă AM, cu criteriile de includere enumerate mai jos** (cf. algoritmului de diagnostic adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group*, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):

#### I. Pacienți cu vârsta ≤ 10 ani

a) Tulburări de auz:  DA  NU și/sau

b) Întârziere de vorbire:  DA  NU

c) Cel puțin 2 dintre următoarele manifestări:

▪ Întârziere cognitivă:  DA  NU

▪ Tulburări motorii/afectarea echilibrului:  DA  NU

▪ Trăsături faciale specifice (pot fi mai puțin pregnante ca în mucopolizaharidoză (MPS):

**- Prezintă modificări la nivel:**

▪ Facial: frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere

▪ Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii

▪ Cerebral: demielinizare și hidrocefalie

▪ Scăderea pragului de percepție a durerii

▪ Musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii

▪ Respirator: deteriorarea funcției pulmonare

▪ Imunodeficiență și infecții

▪ Pierderea auzului

▪ Afectarea vederii

<sup>1</sup> valoare serologică redusă a alfa-manozidazei/alterare calitativă a enzimei

<sup>2</sup> prezența unor mutații specifice bolii la nivelul genei MAN2B1

## II. Pacienți cu vârsta > 10 ani:

- a) Retard mental și afectare motorie progresivă:  DA  NU și/sau
- b) Manifestări psihice (evenimente psihotice acute):  DA  NU
- c) Istoric de cel puțin 2 din următoarele:  DA  NU
- Tulburări de auz:
  - Handicap intelectual:
  - Tulburări motorii/ataxie:
  - Afectarea scheletului/boli articulare:

### - Prezintă modificări la nivel:

- Facial: frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- Cerebral: demielinizare și hidrocefalie
- Scăderea pragului de percepție a durerii
  
- Musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii
  
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
  
- Imunodeficiență și infecții
  
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

3. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de aparținători (în cazul copilului minor)/pacient  DA  NU

### 4. Criterii paraclinice de stabilire/confirmare a diagnosticului:

- a. Măsurarea oligozaharidelor (OZ): - în ser  $\geq 4 \mu\text{mol/L}$   DA  NU  
- în urină:.....  DA  NU
- b. Activitatea alfa-manozidazei: 5–15% din activitatea normală  DA  NU  
- nivel în ser (în leucocite): .....   
- nivel în fibroblaști (biopsie cutanată):.....
- c. Testele genetice (detectarea mutației homozygote în gena MAN2B1):  DA  NU

### 5. Examen clinic obiectiv:

- Greutate:.....(kg)
- Înălțime:.....(m)

## B. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

### ■ Evaluarea și monitorizarea stării clinice cf. protocolului terapeutic:

- în primul an de tratament: copii+aduți → o dată la 6 luni  DA  NU

- începând cu anul II de tratament: copii → la fiecare 6 luni  DA  NU  
 adulți → anual  DA  NU

■ Dată evaluare:

- Greutate:.....(kg)

- Înălțime:.....(m)

■ Aparate și sisteme afectate:.....  
 .....

■ Teste specifice de laborator:

- markeri biochimici: anticorpi Ig G serici anti-velmanază alfa

- oligozaharide în ser/urină

- hemoleucogramă

- imunogramă

■ Durere/Calitatea vieții: - ameliorată

- staționară

- agravată

■ Efecte adverse ale terapiei: .....

### C. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

- În cazul unei deteriorări clinice semnificative:→ evaluare clinică suplimentară  sau  
 → întreruperea tratamentului
- Eventuale efecte adverse severe ale terapiei:
 

- dispnee <input type="checkbox"/>	- angioedem <input type="checkbox"/>
- tahicardie <input type="checkbox"/>	- șoc anafilactic <input type="checkbox"/>
- dureri precordiale <input type="checkbox"/>	- altele:..... <input type="checkbox"/>
- Compliance scăzută la tratament
- Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Intoleranță la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Lipsa de răspuns la tratament
- Decizia medicului, cauza: .....
- Decizia pacientului, cauza: .....



Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: CERLIPONASUM ALFA****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:** boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:  până la: 11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Diagnostic: **ceroidlipofuscinoză neuronală de tip 2 (CLN2)** denumită și **deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1)**, boală de stocare lizozomală (LSD), confirmat în urma evaluării activității enzimei TPP1:

- diagnostic specific:

a) enzimatic<sup>1</sup> ..... data   DA  NU

b) molecular<sup>2</sup> .....data   DA  NU

2. Evaluarea clinică a pacientului cf. *Scalei de evaluare clinică a CLN2*, din protocolul terapeutic, cu obținerea următoarelor informații:  DA  NU

- scorul funcției motorii  și

- scorul funcției de limbaj

3. Consimțământul scris al părintelui sau tutorelui legal și acordul acestuia, dacă este cazul:  DA  NU

4. Părintele sau aparținătorul legal au capacitatea de a respecta cerințele protocolului, în opinia medicului curant:  DA  NU

5. Respectarea recomandărilor privind administrarea perfuziei intracerebroventriculare, conform protocolului terapeutic:  DA  NU

6. Vârsta pacientului: .....

**B. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

a. Monitorizarea periodică a stării clinice, cf. protocolului terapeutic:  DA  NU

b. Calcularea beneficiilor și riscurilor pentru fiecare pacient, decizia de continuare a tratamentului aparținând medicului:  DA  NU

- Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:

DA  NU

- Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:

DA  NU

c. Perioada de administrare a terapiei de substituție enzimatică:

Data inițierii:

până la:

<sup>1</sup> valoare serologică redusă a tripeptidil peptidazei-1/alterare calitativă a enzimei

<sup>2</sup> prezența unor mutații specifice bolii la nivelul genei TPP1 de pe cromozomul 11, în stare homozigotă sau heterozigotă compusă

- d. Efecte adverse ale terapiei: .....   
(raportate prin intermediul sistemului național de raportare)

### C. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

- a) Pacientul are o altă boală neurologică moștenită (de exemplu alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu LCN2): .....  DA  NU
- b) Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie):.....  DA  NU
- c) Necesită suport de ventilație, cu excepția suportului neinvaziv noaptea:  DA  NU
- d) Are contraindicații pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficiență respiratorie severă sau anomalii de coagulare):.....  DA  NU
- e) Are contraindicații pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier): .....  DA  NU
- f) Pacientul are infecții severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată:.....  DA  NU
- g) Pacientul este predispus la complicații după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienții cu hidrocefalie sau șunturi ventriculare:  DA  NU
- h) Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa:  DA  NU
- i) Are o afecțiune medicală sau o circumstanță care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic:  DA  NU
- j) Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa:  DA  NU

### D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Reacții alergice care pot pune viața în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacțiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.
2. Pacientul dezvoltă **hidrocefalie care necesită drenaj** (dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în ventriculii cerebrali).
3. Pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecții asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecției sau problemelor asociate cu dispozitivul:
4. Pacientul asociază pe parcursul tratamentului o **afecțiune progresivă**, cu speranță de viață limitată, cancer sau scleroză multiplă, unde tratamentul cu cerliponază alfa nu ar aduce beneficii pe termen lung.

5. Pacienți **noncomplianți** (nu se prezintă la 2 evaluări programate într-un interval de 1 an, excluzând motivele medicale care au dus la omiterea tratamentului)
6. Pacienți cu **tratament nou inițiat** care pierd mai mult de 2 puncte (**3** puncte sau mai mult) pe scala de evaluare clinică față de scorul de bază în primele 12 luni de la inițierea tratamentului și au un scor total mai mic de 2 puncte.
- \* în cazul unei afecțiuni medicale temporare asociate, pacientul trebuie retestat de 2 ori într-un interval de 12 săptămâni pentru a se asigura că declinul nu este datorat acestei afecțiuni.
7. Pacienți **aflați în tratament de cel puțin 12 luni** care pierd mai mult de 1 punct (**2** puncte sau mai mult) pe scala de evaluare clinică față de scorul de bază în primele 12 luni de la inițierea tratamentului și au un scor total mai mic de 2
- \* în cazul unei afecțiuni medicale temporare asociate, pacientul trebuie retestat de 2 ori într-un interval de 12 săptămâni pentru a se asigura că declinul nu este datorat acestei afecțiuni.
8. Pacienți care progresează către un scor 0 (zero) și rămân la acest scor.
- \* în cazul unei afecțiuni medicale temporare asociate, pacientul trebuie retestat de 2 ori într-un interval de 12 săptămâni pentru a se asigura că declinul nu este datorat acestei afecțiuni

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI MIGLUSTATUM****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:** boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

În doză de 3 x (1 capsulă 100 mg)/zi  2x (1 capsula 100 mg)/zi  1 x (1 capsula 100 mg)/zi Rețeta se eliberează la interval de: 4 săptămâni ; 8 săptămâni 10. \*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,de la:  până la: 11. Data întreruperii tratamentului: 

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

**1. Diagnostic: Boala Gaucher tip 1**

DA  NU

- diagnostic specific:

a) enzimatic \* ..... data

DA  NU

b) molecular \*\* .....data

DA  NU

2. Forma de severitate a bolii \*\*\*:  ușoară  medie

3. Vârsta  $\geq$  18 ani:  DA  NU

4. Bolnavi care:

Nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică, cauza:.....

5. Criterii de evaluare:

**Somatometrie:**

1) talia ..... cm/SDS .....

2) greutatea ..... kg/IMC .....

**a. Creștere viscerală:**

DA  NU

1) splenectomie:

DA  NU

dacă NU:

2) volumul splenic (cmc ..... MN<sup>1</sup>.....)

- splenomegalie:  ușoară  moderată  severă

3) volumul hepatic (cmc ..... MN<sup>2</sup>.....)

- hepatomegalie:  ușoară  moderată  severă

NOTĂ: <sup>1</sup> multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală a splinei = [Gr. pacientului (gr.) x 0,2] / 100

<sup>2</sup> multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală a ficatului = [Gr. pacientului (gr.) x 2,5] / 100

**b. Citopenie:**

DA  NU

1) Hb.....g/dl (anemie datorată bolii Gaucher?)

- anemie:  ușoară  moderată  severă

2) trombocite...../mmc

- trombocitopenie:  ușoară  moderată  severă

\* valoarea scăzută a  $\beta$  glucocerebrozidazei sub 15-20% din valoarea martorilor

\*\* prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21)

\*\*\* se stabilește în funcție de criteriile menționate în protocol.

- c. **Boală osoasă** ușoară sau moderată definită prin:  DA  NU
- a) clinic: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze):  DA  NU
- b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, +/- leziuni osteolitice  DA  NU
- c) scăderea densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză:  ABSENTĂ  PREZENTĂ

.....  
(precizați elementele prezente la pacient)

## B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Insuficiență renală severă:  DA  NU
3. Insuficiență hepatică:  DA  NU
4. Sarcina și alăptarea:  DA  NU

## C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI (*Tratamentul se continuă toată viața!*)

### 1. Perioada de administrare a terapiei:

Data inițierii:         până la:

### 2. Evoluția manifestărilor clinice sub tratament:

#### a) Somatometrie:

1) talia .....cm/SDS .....

2) greutatea .....kg/IMC .....

**evoluție:** - staționar

- creștere ponderală

- scădere ponderală

#### b) Organomegalia: DA NU

1) splenectomie:  DA  NU

dacă NU:

2) volumul splenic (cmc ..... MN\* .....)

**evoluție:** - staționară

- ameliorare

- normalizare

- agravare

3) volumul hepatic (cmc ..... MN\*\* .....)

**evoluție:** - staționară

- ameliorare

- normalizare

- agravare



NOTĂ: \* a se vedea la pct. A 5: criterii de evaluare, creștere viscerală

\*\*idem\*

c) **Citopenie:**  DA  NU

1) Hb.....g/dl

**evoluție:** - staționară

- ameliorare

- normalizare

- agravare

2) trombocite...../mmc

**evoluție:** - staționară

- ameliorare

- normalizare

- agravare

d) **Boală osoasă:**  DA  NU

1) clinic (în ultimele 6 luni): - dureri:  DA  NU

**evoluție:** - staționară

- ameliorare

- normalizare

- agravare

2) IRM femur bilateral (se efectueaza la 12-24 luni):

- infiltrare medulară

**evoluție:** - staționară

- leziuni litice

- ameliorare

aparitia de:

- infarcte osoase

- agravare

- necroză avasculară

3) Osteodensitometrie (L1-L4 și șold bilateral); se efectuează la 12 luni interval:

- osteopenie:  DA  NU

- osteoporoză:  DA  NU

**3. Efecte adverse:**

- absente:  DA  NU

- prezente (enumerare):  DA  NU

(enumerare).....

4. Comorbidități importante pentru evoluția pacientului:  DA  NU

.....

**D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

1. Efecte adverse care împiedică pacientul să își continue tratamentul: tremor, diaree, dureri abdominale, flatulență, scădere ponderală
2. Evoluție nefavorabilă a bolii sub tratament
3. Lipsa de complianță a pacientului
4. Sarcina și alăptarea survenite după inițierea tratamentului
5. Alte cauze:.....
6. Decesul pacientului:

*NOTĂ: în situația întreruperii tratamentului cu Miglustat se va avea în vedere tratamentul cu Eliglustat.*

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU DCI: DARVADSTROCEL****SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere**8. Încadrare medicament recomandat în Listă:** boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*), după caz:  ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (*varianta 999 coduri de boală*): 

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10. Perioada de administrare a tratamentului:  1 lună,de la\*:  până la\*\*: 

11. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

 DA  NU

\*Data la care se solicită furnizarea medicamentului (aprox. cu 2 săptămâni înainte de administrare)

\*\*Data estimată a administrării terapiei.

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarația de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta  $\geq$  18 ani  DA  NU
3. Prezența fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală:  DA  NU
- non-activă  sau
- ușor activă

Notă: *fistula complexă prezintă maxim 2 orificii interne și maxim 3 orificii externe, conform protocolului terapeutic.*

4. Fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic:  DA  NU
5. Efectuarea obligatorie a toaletării fistulelor înainte de utilizarea Darvadstrocel (Alofisel):  DA  NU

*Preprocedural este necesar:*

6. Examen RMN pelvin:  DA  NU
7. Eventual ecografie transrectală:  DA  NU
8. Examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă:  DA  NU
9. Obiectivarea diagnosticului de boală Crohn luminală în stadiu non-activ sau ușor activ pe baza:
- **Scorului CDEIS** (*indice pentru determinarea gravității bolii Crohn cu localizarea endoscopică la ileon și colon*) = .....  DA  NU
  - **Scorului CDAI** (*indicele de activitate al bolii Crohn*) = .....  DA  NU
  - Decizie terapeutică: .....
10. Înrolarea în Registrul european INSPIRE al pacienților adulți cu boală Crohn diagnosticați cu fistule perianale complexe care au fost supuși tratamentului cu darvadstrocel:  DA  NU

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitatea la Darvadstrocel sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU
2. Sarcină sau alăptare:  DA  NU
3. Fistulă recto-vaginală:  DA  NU
4. Prezența locală a abcesului:  DA  NU

5. Inflamații active la nivel anal sau rectal:  DA  NU
6. Stenoză anală sau rectală:  DA  NU
7. Corticoterapie cu mai puțin de 4 săptămâni înainte de administrare:  DA  NU
8. Mai mult de 2 leziuni interne și mai mult de 3 leziuni externe la nivelul fistulelor perianale:  DA  NU

### C. EVALUAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI CU DARVADSTROCEL:

1. În **săptămâna 24** definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate și absența colectării, confirmată prin RMN):  DA  NU

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN):  DA  NU

2. Pacienții care nu au obținut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluați din punct de vedere al eficienței la tratament în **săptămâna 52**:  DA  NU

3. Monitorizarea efectelor secundare după administrarea Darvadstrocel:

- abces anal

- proctalgie

- fistulă anală

- alt efect advers:.....

- S-a efectuat raportarea reacției adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare:  DA  NU

Subsemnatul, dr. ...., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PEMBROLIZUMABUM**

- *carcinom urotelial* - monoterapie

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic<sup>1</sup> (variante 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (variante 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

<sup>1</sup> Se notează obligatoriu codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani  DA  NU
3. Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior, pentru această indicație, cu un regim pe bază de săruri de platină  DA  NU
4. Pacienți care au beneficiat de tratament anterior cu un regim pe baza de săruri de platină, administrat ca tratament neoadjuvant/adjuvant și care prezintă recurență/progresie a bolii în interval de maxim 12 luni după terminarea tratamentului respectiv  DA  NU
5. Evaluare prin imagistică standard a extensiei bolii locale, regionale și la distanță pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală  DA  NU
6. Status de performanță ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos)  DA  NU
7. Pacienți cu metastaze cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\* (\*vezi observația de mai jos)  DA  NU
8. Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament  DA  NU

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  DA  NU
2. Sarcină și alăptare  DA  NU
3. Metastaze active la nivelul SNC  DA  NU
4. Status de performanță ECOG >2  DA  NU
5. Infecție HIV  DA  NU
6. Hepatită B sau hepatită C  DA  NU
7. Boli autoimune sistemice active  DA  NU
8. Boală pulmonară interstițială  DA  NU
9. Antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi  DA  NU
10. Antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali  DA  NU
11. Pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor  DA  NU
12. Antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. \* (\*vezi observația de mai jos).  DA  NU

*\*Observație: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare / agravare a co-morbiditatilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medical curant.*

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

#### Evaluare pre-terapeutică:

- a. Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
  - b. Confirmarea histologică a diagnosticului
  - c. Evaluare biologică - în funcție de decizia medicului curant
- 
- 1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului  DA  NU
  - 2. Statusul bolii la data evaluării:
    - a) Remisiune completă
    - b) Remisiune parțială
    - c) Boală staționară
    - d) Beneficiu clinic
  - 3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță  DA  NU
  - 4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță  DA  NU

#### Monitorizarea tratamentului

- a. Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, etc)
- b. Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar
- c. Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

- 1. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic

*Notă: Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

- 2. Reapariția oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului
- 3. Decizia medicului, cauza:.....



4. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI PEMBROLIZUMABUM**

- *Limfom Hodgkin clasic - monoterapie*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

2. CAS / nr. contract: ...../.....

3. Cod parafă medic:

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID:

5. FO / RC:       în data:

6. S-a completat "Secțiunea II- date medicale" din Formularul specific cu codul: .....

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:

PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     cod de diagnostic<sup>1</sup> (variante 999 coduri de boală), după caz:

ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (variante 999 coduri de boală):

9. DCI recomandat: 1)..... DC (după caz) .....

2)..... DC (după caz) .....

10.\*Perioada de administrare a tratamentului:  3 luni  6 luni  12 luni,

de la:       până la:

11. Data întreruperii tratamentului:

12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

DA  NU

\*Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"

<sup>1</sup> Se notează obligatoriu codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient:  DA  NU
2. Vârsta > 18 ani:  DA  NU
3. Pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat:  DA  NU
4. Pacienți cu LHc care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV:  DA  NU

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți:  DA  NU

**III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului:  DA  NU
2. Statusul bolii la data evaluării:
- a) Remisiune completă
  - b) Remisiune parțială
  - c) Boală staționară
  - d) Beneficiu clinic
3. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU
4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță:  DA  NU

**Monitorizarea tratamentului:**

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:  DA  NU
- o Examen clinic
  - o Hemoleucograma
  - o Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - o Examine imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:  DA  NU
- o Monitorizarea tratamentului pentru depistarea reacțiilor adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab
  - o Evaluarea adecvată a pacientului (clinic și biologic) pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze.

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
2. Recurența oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun
3. Miocardită, encefalită sau Sindrom Guillain-Barré de gradele 3 sau 4
4. Decizia medicului, cauza:.....
5. Decizia pacientului, cauza:.....

Subsemnatul, dr....., răspund de realitatea și exactitatea completării prezentului formular.

Data:

Semnătura și parafa medicului curant

Originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și buletine de laborator sau imagistice, consimțământul informat, declarația pe propria răspundere a pacientului, formularul specific, confirmarea înregistrării formularului etc.), constituie documentul-sursă față de care, se poate face auditarea/controlul datelor completate în formular.