

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
CABINET PREȘEDINTE

ORDIN nr. 98 din 26.01.2021

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, (**)¹ Ω și (**)¹ β 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 281 / 25.01.2021 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, republicată, 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, (**)¹ Ω și (**)¹ β 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, 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, pozițiile 5, 39, 82, 86, 91, 92 se modifică și vor avea următorul cuprins:

Nr. crt.	Cod formular specific	DCI/afecțiune
5	H006C	TUMORI NEUROENDOCRINE – analogi de somatostatină
39	L01XX46	OLAPARIBUM – carcinom ovarian
82	L01XC14	TRASTUZUMABUM EMTANSINUM – neoplasm mamar HER2 pozitiv
86	L01XX45	CARFILZOMIBUM – mielom multiplu
91	L01XC19	BLINATUMOMABUM – leucemie acută limfoblastică
92	L01XC24	DARATUMUMABUM – mielom multiplu

2. În tabel, după poziția 147, se introduc opt noi poziții, pozițiile 148-155, cu următorul cuprins:

Nr. crt.	Cod formular specific	DCI/afecțiune
148	L042C.3	SUNITINIB – tumori neuroendocrine pancreatice
149	L01XE50	ABEMACICLIBUM – cancer mamar
150	L01XC28	DURVALUMABUM – cancer bronhopulmonar NSCLC
151	L01XC32.1	ATEZOLIZUMAB – cancer bronho-pulmonar NSCLC
152	L01XX19	IRINOTECANUM (ONIVYDE pegylated liposomal) – adenocarcinom pancreatic
153	L01XC21.1	RAMUCIRUMAB – carcinom hepatocelular
154	L01XC11-17	DCI NIVOLUMAB+DCI IPILIMUMAB – carcinom renal avansat
155	D11AH05	DUPILUMABUM – dermatită atopică

3. Formularele specifice corespunzătoare pozițiilor nr. 5, 37, 39, 47, 48, 82, 86, 91, 92, 125, 133 și 140 se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1-12 la prezentul ordin.

4. După formularul specific corespunzător poziției 147 se introduc opt noi formulare specifice corespunzătoare pozițiilor 148- 155, prevăzute în anexele nr. 13-20 la prezentul ordin.

Art. II – Anexele nr. 1-20 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.

PREȘEDINTE

Adrian GHEORGHE



**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC PENTRU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ ÎN
TRATAMENTUL TUMORILOR NEUROENDOCRINE**

- tumori neuroendocrine -

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"

** Se completează doar la „inițiere”

INDICAȚIE: *Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și în reducerea volumului tumoral în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE +/- marker specific pentru TNE pancreatice funcționale și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (< 20%), cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator: DA NU

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută cu punct de plecare probabil ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (< 20%), (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR): DA NU

3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet): DA NU

4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar): DA NU

5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală: DA NU

6. Tumori neuroendocrine bine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstrați în masa tumorală: DA NU

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

- a. 1+2 sau 1+3 sau 1+6
- b. 4
- c. 5

II. CRITERII DE URMĂRIRE TERAPEUTICĂ

- a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcțional
- b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific
- c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

NOTĂ: Prima evaluare se efectuează după 3-6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3-6 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice: DA NU
- scăderea/menținerea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonali: DA NU
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic, **justifică menținerea aceleiași doze.**
- **în caz contrar, se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol:** DA NU

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

a. Există obligativitatea înscrierii pacientului de către medicul curant în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

b. Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după 3-6 luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3-6 luni.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
2. apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
3. lipsa de complianță la tratament și monitorizare
4. decesul pacientului

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 IBRUTINIBUM**

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:** - *Leucemie limfatică cronică (LLC)*
 - *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)*
 - *Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.*
 - *Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT (specifice tipului de diagnostic)

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

2. Vârsta peste 18 ani

a) Linia I

1. *Leucemie limfatică cronică (LLC)* în monoterapie → **adulți**

2. *Leucemie limfatică cronică (LLC)* în asociere cu Obinutuzumab → **adulți**

3. *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)* în monoterapie → **adulți**

4. *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)* în asociere cu Obinutuzumab → **adulți**

Notă: la cele 4 situații de mai sus condiția este ca boala să fie activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit

5. *Macroglobulinemie Waldenstrom* care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie → **adulți**

b) Linia II

1. *Leucemie limfatică cronică (LLC)* care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie → **adulți**

2. *Leucemie limfatică cronică (LLC)* cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) → **adulți**

3. *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)* care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie → **adulți**

4. *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)* cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) → **adulți**

Notă: la cele 4 situații de mai sus condiția este ca boala să fie activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit

5. *Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM)* care nu au răspuns după tratamentul administrat anterior - în monoterapie → **adulți**

6. **Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM)** care au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie → **adulți**
7. **Macroglobulinemie Waldenstrom** cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie → **adulți**
8. **Macroglobulinemie Waldenstrom** cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în asociere cu Rituximab → **adulți**
3. **Diagnostic confirmat** de LLC/SLL/LCM/MW prin:
- imunofenotipare prin citometrie în flux
 - examen histopatologic cu imunohistochimie
 - electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. sarcină
3. insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

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

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în **LLC** sau **SLL** și **LCM** se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

1. criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei
2. clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

Notă: eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;

2. când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
3. când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
4. sarcină.

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 OLAPARIBUM****- carcinom ovarian -****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:

1. în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

2. tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta > 18 ani: DA NU
3. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul: DA NU
4. Diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt/ grad înalt-recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară: DA NU
5. Stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO: DA NU
6. Mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă: DA NU
7. Boală sensibilă la sărurile de platină – în caz de recidivă: DA NU
8. Obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicații: DA NU
9. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei): DA NU
2. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută: DA NU
3. Tratament anterior cu inhibitori PARP: DA NU
4. Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni: DA NU
5. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice): DA NU
6. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni: DA NU
7. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate: DA NU
8. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți: DA NU

9. Sarcină sau alăptare:

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
4. Absența toxicității inacceptabile: DA NU
5. Absența progresiei radiologice a bolii, pentru indicația 2: DA NU
6. Prezența beneficiului clinic chiar în prezența progresiei, pentru indicația 1: DA NU

Monitorizarea tratamentului:

- a. Imagistic prin examen CT/RMN
- b. Hemoleucograma – lunar

IV. SITUAȚII PARTICULARE (analizate individual), în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A
- b. insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

A. Pentru indicația 1:

1. Progresia bolii în absența beneficiului clinic
2. Toxicități inacceptabile

B. Pentru indicația 2:

1. Până la progresia radiologică a bolii
2. Toxicitate inacceptabilă
3. Până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii

NB: Dacă există dovada radiologică a bolii la 2 ani și, în opinia medicului curant, pacienta poate avea beneficiu, poate fi tratată peste 2 ani.

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 CETUXIMABUM
- cancer al capului și gâtului local avansat recurent sau metastatic -**

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: - Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie).

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta > 18 ani: DA NU
3. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia: DA NU
4. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie): DA NU
5. Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR: DA NU
6. ECOG PS 0-2: DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă: DA NU
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară: DA NU
3. Sarcină/alăptare: DA NU
4. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab: DA NU
5. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific: 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

Monitorizarea tratamentului:

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului:
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3 - 6 luni:

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia bolii
2. Sarcina/alăptarea
3. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
4. Decesul pacientului
5. Terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei).

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 CETUXIMABUM
- cancer colorectal metastatic -

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: cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
 2. Vârsta > 18 ani: DA NU
 3. Cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type) DA NU
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.*
4. Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR DA NU
 5. ECOG PS 0-2 DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă DA NU
2. Radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie DA NU
3. Boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară DA NU
4. Sarcină/alăptare DA NU
5. Mutații RAS prezente DA NU

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

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

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:

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Sarcina/alăptarea
2. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
3. Decesul pacientului

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI

1. În cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

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 TRASTUZUMABUM EMTANSINUM
- neoplasm mamar HER2 pozitiv -**

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 L01XC14

INDICAȚIE: *Trastuzumab emtansine, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:*

1. *metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*), separat sau în asociere. Pacienții trebuie:*

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

2. *incipient – în cazul tratamentului adjuvant al pacienților adulți care prezintă boală invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.*

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

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta > 18 ani: DA NU
3. ECOG 0-2: DA NU
4. FEVS \geq 50%: DA NU
5. Pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții: DA NU

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab
- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-
emtansine în liniile anterioare
- neoplasm mamar local avansat inoperabil
- boală în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
- boală invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

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

1. pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
2. afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

3. sarcină/alăptare
4. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
5. pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
6. pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

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

Monitorizarea tratamentului:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului:
- Evaluare imagistică periodică:

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic) se recomandă întreruperea tratamentului.
2. sarcina/alăptare
3. decizia medicului oncolog curant
4. decesul pacientului
5. după 14 cicluri în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii sau toxicități inacceptabile pentru stadiul incipient
6. se recomandă întreruperea tratamentului (în caz de toxicitate) conform schemelor de modificare a dozei din RCP.

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 CARFILZOMIBUM
- 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 (*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/apartinător: DA NU
1. În combinație cu lenalidomidă și dexametazonă și, respectiv, în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică: DA NU
2. Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate: DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina și alăptarea

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță: DA NU
2. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță: DA NU

Monitorizare periodică cu respectarea criteriilor IMWG de evaluare a bolii:

- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- probe renale
- electroliți

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (vezi Tabel nr.1 din protocolul terapeutic) cu subcategoriile de răspuns:

- Răspuns complet (CR) molecular
- CR imunofenotipic
- CR strict (sCR)
- CR (răspuns complet)
- VGPR (răspuns parțial foarte bun)
- PR (răspuns parțial)

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI/MODIFICARE DOZĂ (conform deciziei medicului curant):

1. toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
2. toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
3. toxicitate renală: insuficiență renală acută
4. toxicitate hepatică
5. toxicitate hematologică: trombocitopenie și hemoragii
6. evenimente tromboembolice venoase
7. sindrom de liză tumorală
8. reacții alergice legate de perfuzie.

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"

INDICAȚIE: *leucemie acută limfoblastică (LAL)***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient/aparținător: DA NU
1. Leucemie acută limfoblastică 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 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 cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, **refractară → adulți** DA NU
 4. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, **recidivantă → adulți** DA NU
 5. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă - **în prima sau a doua remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți.** DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții: DA NU
2. Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului): 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:
 - *LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ*
 - a) RC (remisiune completă): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)
 - b) RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): $\leq 5\%$ blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)

- LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

- a. MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4} . Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite DA NU

Notă: Majoritatea pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

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 TEMPORARĂ/DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4):

- Sindromul de eliberare de citokine/Sindromul de liză tumorală
- Toxicitate neurologică
- Creșterea valorilor enzimelor hepatice
- Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant).

2. Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatomomab (excepție cazurile descrise în tabelul din protocolul terapeutic).

Notă: Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului, conform criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.

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 DARATUMUMABUM**

- 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 (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 pacient: DA NU
2.
 - a) **În monoterapie**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
 - b) **În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
 - c) **În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă** pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
 - d) **În asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă** pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
 - e) **În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison** pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
 - f) Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.
3. *Pretratament*: testări pentru depistarea infecției cu VHB.

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
2. sarcina și alăptarea
3. infecția activă VHB necontrolată adecvat

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

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice (criterii elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG) – vezi tabelul din protocolul terapeutic:

1. CR molecular (răspuns complet)
2. CR imunofenotipic

- 3. CR strict (sCR)
- 4. CR (răspuns complet)
- 5. VGPR (răspuns parțial foarte bun)
- 6. PR (răspuns parțial)

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI (conform deciziei medicului curant)

- 1. **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- 2. **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- 3. **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- 4. **Tulburări cardiace:** fibrilație atrială
- 5. **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- 6. **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături
- 7. **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- 8. **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- 9. **Reacții legate de perfuzie**

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 EVEROLIMUS (AFINITOR)****- Tumori neuroendocrine -****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: Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulți cu boală progresivă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta ≥ 18 ani: DA NU
3. Tumoră neuro-endocrină bine diferențiată, (confirmată histologic): DA NU
4. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă): DA NU
5. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare): DA NU
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (funcții adecvate: medulară hematogenă, renală, hepatică): DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus):
2. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic:
3. Boală slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut:

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament: DA NU
2. În prezența beneficiului clinic: DA NU
3. În absența unei toxicități inacceptabile: DA NU

Monitorizare tratament:

- imagistic - evaluare periodică prin ex CT/RMN
- înainte de inițierea tratamentului și periodic - glicemie, funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă

- periodic - depistarea simptomelor care pot indica:
 - boală pulmonară interstițială sau pneumonită
 - apariției ulcerățiilor bucale
 - apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

Atenționări (continuarea terapiei la latitudinea medicului curant):

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)
3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulcerății ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală
5. insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută).

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE TEMPORARĂ A TRATAMENTULUI (la latitudinea medicului curant):

1. până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant): DA NU

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
- trombocitopenie - grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), grad 3 și 4 ($< 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), neutropenie - grad 3 ($> 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad < 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$), grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,
- neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) și dispariția febrei.

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4
2. stomatită - grad 4
3. alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4
4. evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4
5. neutropenie febrilă - grad 4
6. decizia medicului, cauza:.....

7. 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* -**

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 diagnostic¹ (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"

¹ Se notează obligatoriu codul 140

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 situat la nivelul:
 - bazinetului DA NU
 - ureterelor DA NU
 - vezicii DA NU
 - uretrei DA NU
4. Boala metastatică DA NU
sau
5. Boală local avansată (nerezecabilă) DA NU
6. Status de performanță ECOG 0 - 2 DA NU
7. Progresia bolii în timpul sau după un tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină
sau DA NU
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:

- a. 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
- b. Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- c. 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. Sarcină 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 Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.

4. **In cazul următoarelor situații:** 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, **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:**

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

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

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

IV. RECOMANDĂRI PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI CU ATEZOLIZUMAB (la latitudinea medicului curant):

1. În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
2. În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
3. În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse
4. În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

V. 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. 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

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

4. Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul, 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 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).

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 \geq 18 ani: DA NU
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 mastocite (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 1 criteriu minor: 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 mastocitoză, 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”:**

Apreciază 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

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții:

2. Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină)

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a 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 ≥ 3 (NCI CTCAE)
- e. Monitorizarea interacțiunii cu alte medicamente (inhibitori potenți ai CYP3A4)
- f. Monitorizarea infecțiilor grave, active

IV. 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 DCI SUNTINIB
- tumori neuroendocrine pancreatice -**

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: *Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Diagnostic histopatologic de tumoare neuroendocrină pancreatică: DA NU
3. Pacienți cu stadiu avansat (boală recidivată/metastatică), în evoluție: DA NU
4. Vârstă > 18 ani: DA NU
5. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2: DA NU
6. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: DA NU

Evaluare pre-terapeutică:

La inițierea tratamentului se efectuează:

- examen fizic complet
- măsurarea tensiunii arteriale
- hemoleucogramă
- biochimie completă
- funcția tiroidiană (TSH)
- Electrocardiogramă
- Echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)
- Examinări imagistice pentru stadializarea bolii (TC/RMN +/- TC torace)

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

a. Co-morbidități:

- Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
- Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum: infarct miocardic (inclusiv angină pectorală severă/instabilă)/ bypass cu greafă pe artere coronariene/periferice/ insuficiență cardiacă congestivă simptomatică/accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor/ embolism pulmonar

- Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- b. Metastaze cerebrale necontrolate
- c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă/Hemoragie cerebrală/ Hemoptizie
în ultimele 6 luni
- d. Ulcer peptic activ cunoscut /Boală inflamatorie intestinală cunoscută/colită ulcerativă/
alte afecțiuni cu risc crescut de perforație/fistulă abdominală/perforație gastro-intestinală sau abces
intra-abdominal, în urmă cu o lună
- e. Diateze hemoragice, coagulopatii cunoscute
- f. Plăgi dehiscente
- g. Fracturi, ulcere gambiere, leziuni nevindecate
- h. Tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- i. Sarcină/alăptare
- j. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului: DA NU
2. Starea clinică și TA ale pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță: DA NU
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță: DA NU
(hemoleucograma, biochimia, funcția tiroidiană)

Monitorizarea tratamentului:

- a. Examen imagistic conform standardelor instituției
- b. Monitorizarea semnelor și simptomelor clinice de ICC
- c. Evaluarea biologică, în funcție de decizia medicului curant:
 - hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar
- d. Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic

- e. Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

1. Hipertensiune arterială severă

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

2. Manifestări clinice de ICC

3. Microangiopatie trombotică

4. Pancreatită

5. Insuficiență hepatică

6. Sindrom nefrotic

7. Formarea unor fistule

8. Intervenții chirurgicale majore

Notă: Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

9. Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatia posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant

10. Fasceită necrozantă

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 ABEMACICLIBUM**

- 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 (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: *Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.*

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta peste 18 ani: DA NU
3. 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
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

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți: DA NU
2. Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană:
sau
3. Femei în pre- sau perimenopauză fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH: DA NU
4. Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic: DA NU

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

Evaluare pre-terapeutică:

- a. numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$ DA NU
- b. numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$ DA NU
- c. valoarea hemoglobinei $\geq 8 \text{ g/dl}$ DA NU

Monitorizarea tratamentului:

- a. Monitorizarea tabloului hematologic complet, după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant): DA NU

Notă: Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.

b. Evaluarea răspunsul terapeutic, la intervale regulate, prin metode:

- clinice

- imagistice (CT, RMN)

c. Monitorizarea pacienților pentru semne și simptome de infecție (deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive): 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

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

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

2. Toxicități inacceptabile

3. Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

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 DURVALUMABUM
- cancer bronhopulmonar NSCLC -**

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 diagnostic¹ (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"

¹ Se notează obligatoriu codul 111

SECȚIUNEA II - DATE MEDICALE

Cod formular specific L01XC28

INDICAȚIE: DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, local avansat (stadiul 3), inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta peste 18 ani DA NU
3. Status de performanță ECOG 0-2 DA NU
4. Pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină DA NU

Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei):

- a. Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- b. Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil), anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- c. Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab:

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne /suspiciune de progresie:

- remisiune completă
- remisiune parțială
- boală stabilizată:

NOTĂ: În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției unui proces inflamator post-radioterapie la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică). În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei false progresii de boală. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistica, după începerea tratamentului cu durvalumab.

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. sarcină /alăptare DA NU
2. hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți DA NU
3. insuficiență renală severă DA NU
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active* DA NU

5. istoric de imunodeficiență* DA NU
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun* DA NU
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)* DA NU
8. - tuberculoză activă DA NU
- hepatită B sau C DA NU
- infecție HIV DA NU
- pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab*. DA NU

***Notă:** pentru criteriile 4 – 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.

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

Monitorizarea tratamentului:

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar
- 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. In astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii, până când progresia bolii este confirmată.
2. Toxicitate inacceptabilă
3. După un tratament de maximum 12 luni

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
- cancer bronhopulmonar NSCLC -**

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 diagnostic¹ (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"

¹ Se notează obligatoriu codul 111

INDICAȚIE: *Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani: DA NU
3. Status de performanță ECOG 0-2: DA NU
4. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic: DA NU
5. Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie: DA NU
6. Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații: DA NU

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului: DA NU
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei: DA NU

Notă: evaluarea trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant.

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare: DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți: DA NU
2. Sarcină sau alăptare: DA NU

III. CONTRAINDICAȚII RELATIVE

1. Insuficiență hepatică moderată sau severă: DA NU
2. Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară

semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni: DA NU

Notă: În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediată imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală).
2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.

V. 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

Monitorizarea tratamentului

1. Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale: DA NU
2. Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora: DA NU
3. Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare: DA NU

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, nu obligă la întreruperea tratamentului, iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic:
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:

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 IRINOTECANUM
(ONIVYDE pegylated liposomal)**

- *adenocarcinom pancreatic* -

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 diagnostic¹ (*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"

¹ Se notează obligatoriu codul 105

INDICAȚIE: tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta ≥ 18 ani DA NU
3. Adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic DA NU
4. Boală metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe bază de Gemcitabină. DA NU
 Tratamentele anterioare pot fi:
 - a. Gemcitabină în monoterapie
 - b. Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menținere cu Gemcitabina
 - c. Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platina, fluoropirimidine sau Erlotinib
 - d. Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.
5. Status de performanță ECOG 0 – 2 DA NU
6. Probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță: DA NU
 - hemoglobina >9 g/dl,
 - neutrofile > 1500 /mmc,
 - trombocite > 100.000 /mmc,
 - valoare normală a bilirubinei,
 - valori ale transaminazelor $\leq 2,5$ ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice,
 - albumină $\geq 3,0$ g/dl.

Monitorizare

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului: DA NU
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la intervale regulate: DA NU

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
2. Sarcină sau alăptare
3. Metastaze cerebrale active

4. Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament
5. Insuficiență cardiacă congestivă severă
6. Aritmie ventriculară

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

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 RAMUCIRUMAB
- *carcinom hepatocelular* -**

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 diagnostic¹ (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"

¹ Se notează obligatoriu codul 102

INDICAȚIE: In monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, 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 > 18 ani: DA NU
3. Pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib. 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. 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

Monitorizarea tratamentului:

- **Tensiunea arterială** a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA
- **Proteinurie:** Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este $\geq 2+$ la testul cu bandetă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza inițială de RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

2. în cazul în care nu se poate obține controlul hipertensiunii arteriale semnificative din punct de vedere clinic prin tratament antihipertensiv
3. pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
4. la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
5. în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
6. dacă apar fistule spontane
7. dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
8. progresia bolii

Notă: Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

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 NIVOLUMAB+DCI IPILIMUMAB
- carcinom renal avansat -**

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 diagnostic¹ (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"

¹ Se notează obligatoriu codul 141

INDICAȚIE: *Combinăția nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Pacienți cu **vârsta** mai mare de 18 ani: DA NU
3. Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale): DA NU
4. Pacienți cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
 1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal
 2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%
 3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale
 4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl
 5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale
 6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale.

Notă: *Este permisă 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 doză de întreținere* (*vezi observația de mai jos).*

***) Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boală inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.*

Evaluare pre-terapeutică:

- a) Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. *Sunt permise excepții justificate.*
- b) Confirmarea histologică a diagnosticului
- c) Evaluare biologică, în funcție de decizia medicului curant (acesta – *medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*):

- hemoleucogramă
- GOT
- GPT
- lipază
- amilaza
- TSH
- T3
- T4
- glicemie
- creatinina
- uree
- ionograma serică și / sau alți parametri, (în funcție de decizia medicului curant)

II. CONTRAINDICAȚII RELATIVE

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus și anume:

- determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic
- boală inflamatorie pulmonară preexistentă
- afecțiuni autoimune preexistente
- tratamente imunosupresoare anterioare
- necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent
- hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific
- insuficiență hepatică severă

Dar, **mai ales, la pacienții cu:**

- boală interstițială pulmonară simptomatică
- insuficiență hepatică severă
- hepatită virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie) sau
- pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison.

NOTĂ: cele enumerate mai sus reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii.

Prezența unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesită tratament sistemic imunosupresor, **nu reprezintă** contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT CU IPILIMUMAB

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Pacientă însărcinată sau care alăptează
3. Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc)
– boală evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

IV. 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

NOTĂ: Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducție** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni)
- În etapa a doua a regimului terapeutic, va fi administrat **doar nivolumab** în monoterapie (**etapa de întreținere**).

Monitorizarea tratamentului:

- a. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.
- b. Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație.
- c. Orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- d. Examen imagistic, în funcție de decizia medicului curant:
 - CT sau
 - RMN
 - scintigrafie osoasă
 - PET-CT

NOTĂ: Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind optim și posibil de realizat de către medicul curant.

- e. Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.
- f. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
2. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediate imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediate 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 DUPILUMABUM
- dermatită atopică -**

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: *tratamentul dermatiei atopice forma moderată până la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.*

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient: DA NU
2. Vârsta > 18 ani: DA NU
3. Pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD *SCoring Atopic Dermatitis* ≥ 25) de peste 6 luni
și
4. DLQI (*Dermatologic Life Quality Index*) ≥ 10
și
5. Pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
și
6. Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii: DA NU
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului
și
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămână)
 - sau*
 - a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
sau
 - pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
sau
 - sunt cu o boală cu recădere rapidă

Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat la inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investigații:

- a. Severitatea bolii (SCORAD și DLQI)

- b. Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)
- c. Infecție TBC (testul cutanat tuberculinic sau IGRA)
- d. Teste serologice (HLG, VSH, creatinina, uree, electroliți (Na⁺,K⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH)
- e. Analiza urinii
- f. Radiografie cardio-pulmonară
- g. Alte date de laborator semnificative (dupa caz)

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

Notă: Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

a. Contraindicații absolute (se vor exclude) :

1. Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste
2. Antecedente de hipersensibilitate la dupilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit
3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
4. Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

b. Contraindicații relative:

1. Sarcină și alăptare
2. Infecții parazitare (Helminth)
3. Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
4. Afecțiuni însoțite de eozinofilie
5. Infecție HIV sau SIDA
6. Afecțiuni maligne sau premaligne
7. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
8. Conjunctivită și cheratită
9. Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

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

Evaluarea tratamentului:

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițierii

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică.
2. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe.
3. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.
4. Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil,

conform protocolului, se poate reiniția terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologică.

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.