

ORDIN nr. 1.618 din 12 septembrie 2024

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 [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), cu modificările și completările ulterioare, și a metodologiei de transmitere a acestora în platforma informatică din asigurările de sănătate

EMITENT: Casa Națională de Asigurări de Sănătate

PUBLICAT ÎN: Monitorul Oficial nr. 945 din 20 septembrie 2024

Data intrării în vigoare:

20 Septembrie 2024

Istoric consolidări

Având în vedere:

- [art. 241 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. 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. 564/499/2021](#) 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), și a [normelor metodologice](#) privind implementarea acestora, cu modificările și completările ulterioare;

- Referatul de aprobare nr. DG 6.399 din 12.09.2024 al directorului general al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, în temeiul dispozițiilor:

- [art. 291 alin. \(2\) din Legea nr. 95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare;

- [art. 17 alin. \(5\) din Statutul](#) Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin [Hotărârea Guvernului nr. 972/2006](#), cu modificările și completările ulterioare,

președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emite următorul ordin:

ART. I

Anexa nr. 1 la [Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 141/2017](#) privind aprobarea formularelor specifice pentru verificarea respectării criteriilor de eligibilitate aferente protocoalelor terapeutice pentru medicamentele notate cu (**)*1 , (**)*1Ω și (**)*1β în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului 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. Formularul specific corespunzător poziției 238 se modifică și se înlocuiește cu formularul prevăzut în [anexa nr. 1](#) la prezentul ordin.

2. [În tabel, după poziția 239](#) se introduc patru noi poziții, pozițiile 240-243, cu următorul cuprins:

"

| Nr. crt. | Cod formular specific | DCI/afecțiune |
|----------|-----------------------|---|
| 240 | L01XC17-CU | NIVOLUMABUM - carcinom urotelial |
| 241 | L01XE21.1 | REGORAFENIBUM - tumori gastrointestinale |
| 242 | L02BB04.3 | ENZALUTAMIDUM - cancer de prostată nonmetastatic (CPRC) |
| 243 | L01FX17.1 | SACITUZUMAB GOVITECAN - cancer mamar HR+/HER2 negativ |

"

3. După formularul specific corespunzător poziției 239 se introduc patru noi formulare specifice corespunzătoare pozițiilor 240-243, prevăzute în [anexele nr. 2-5](#) la prezentul ordin.

ART. II

[Anexele nr. 1-5](#) 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.

Sănătate,
Președintele Casei Naționale de Asigurări de

Valeria Herdea

București, 12 septembrie 2024.

Nr. 1.618.

][][]

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*1) (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,

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

de la: []

11. Data întreruperii tratamentului: [][][][][][][][][]

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

[] DA [] NU

SECȚIUNEA II

DATE MEDICALE*1)

*1) Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

Cod formular specific A16AA07

INDICAȚII: Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu:

- LD (lipodistrofie) generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobândită (sindrom Lawrance), confirmată, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 2 ani;

- LD parțială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de bolnav sau de părintele legal/tutore

2. Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

A. CRITERIILE DE VÂRSTĂ

- Vârsta cronologică \geq 2 ani pentru LD generalizată congenitală sau dobândită;

- Vârsta cronologică \geq 12 ani pentru LD parțială congenitală sau dobândită;

B. CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC POZITIV (Brown et al, 2016, Handelsman Y, consens ACE, 2013)

Criteriu clinic obligatoriu:

- Dispariția sau absența țesutului subcutanat parțial sau generalizat +

- 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major + două criterii minore (tabel)

| Caracteristici Clinice majore | DA | Caracteristici Clinice minore | DA | Caracteristici suportive | DA |
|---|----|--|----|---|----|
| 1. Facies și aspect fenotipic specific: - Cushingoid - Acromegaloid - Progeroid | | Cardiomiopatie hipertrofică Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea și ulterior în dezvoltare | | Falimentul creșterii la sugari și copii mici | |
| 2. Acanthosis nigricans/ elemente clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin) | | Dizabilitate intelectuală Ușoară (IQ: 50-70) și moderată (IQ: 35-50) - la cca 80 % din cazurile cu mutații BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutații AGPAT2 | | Hipogonadism secundar la sexul masculin /amenoree primară/ secundară la sexul feminin | |
| 3. Xantoame cutanate | | Pubertate precoce la fete | | | |
| 4. Musculatură proeminentă și flebomegalie la nivelul membrelor | | Hiperfagie disproporționată, uneori cu nervozitate și agresivitate la copii | | | |
| 5. Chisturi osoase | - | - Localizate la nivelul regiunii epifizare și metafizare a oaselor lungi - Apar de obicei în a doua decadă de viață - Aspect polichistic la evaluarea radiologică - Îndeosebi în mutațiile AGPAT2 | | | |
| 6. Flebomegalie | | - proeminența venelor membrelor superioare/ inferioare datorită absenței | | | |

| | | | |
|-----------------------|--|--------------------------|--|
| | țesutului subcutanat | | |
| | Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă adipoasă/complicații metabolice cu pattern de tip autozomal recesiv sau autozomal dominant | | |
| TOTAL CRITERII MAJORE | TOTAL CRITERII MINORE | TOTAL CRITERII SUPORTIVE | |

C. CRITERII BIOLOGICE: minim un criteriu metabolic obligatoriu cu minim unul din criteriile de severitate (tabel)

| Criteriu metabolic obligatoriu (unul din cele de mai jos) | DA* | Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu) | DA** | NU** |
|---|-----|---|------|------|
| DIABET ZAHARAT PLUS minim una din următoarele | | Cerințe mari de insulină (≥ 200 U/zi; ≥ 2 U/kg/zi) | | |
| | | Sau Hb A1C > de 7,5% sub terapie antidabetică non-insulinică | | |
| | | Sau asociind Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice | | |
| | | TG preprandial > 5,65 mmol/l (500 mg/dl) | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| HIPERTRIGLICERIDEMIE CU UNUL DIN URMĂTOARELE CRITERII DE SEVERITATE | | sau TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrare corect pentru minim 6 luni | | |
| | | sau istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie | | |
| | | sau asociind Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice | | |
| | | sau după minim 6 luni de dietoterapie specifică asociată cu efort fizic la copii | | |
| HIPERINSULINEMIE (Insulină în condiții de repaus alimentar > 30 μU/ ml) PLUS minim una din următoarele | | TG crescute > 200 mg /dl | | |
| | | sau asociind steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie + citoliză) | | |

* Se bifează existența criteriilor metabolice obligatorii

** Se bifează existența criteriilor de severitate

D. EXCLUDEREA ALTOR AFECȚIUNI CU ASPECTE FENOTIPICE/METABOLICE
SIMILARE

| AFECȚIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/ redistribuție țesut adipos | AFECȚIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE | LIPODISTROFII DOBÂNDITE REGIONALE / PARȚIALE |
|--|---|---|
| Anorexia nervoasă | | Lipodistrofia HIV |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Cașexia neoplazică | DZ tip II dezechilibrat | - după iradierea întregului organism; |
| Hipertiroidism | Obezitatea truncală cu sindrom metabolic | - după transplant de celule hematopoetice; |
| Insuficiență adrenocorticală | Mutațiile receptorului leptinic | - după anumite tipuri de inhibitori de check-point; |
| Sindrom Cushing | | - tumorile diencefalice la copii (ex: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu lipodistrofie generalizată în perioada de nou-născut/ sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale |
| Sindrom de malabsorbție | | Lipodistrofii regionale |
| Infecții severe | | Lipomatoza multiplă sistemică |

E. PARAMETRI DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU INIȚIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

E.I. CRITERII CLINICE*

*se bifează dacă sunt prezente

| | | | | | |
|---------------|----|----------------------|----------|-------------|-------------------|
| ANAMNEZA | | | | | |
| lipodistrofie | DZ | hipertrigliceridemie | steatoză | pancreatită | Afectare miopatie |
| cardiacă** | | | | | |

| | | | | | |
|------------------|--|--|--|--|--|
| Istoric personal | | | | | |
| Istoric familial | | | | | |

**cardiomiopatie, tulburări de conducere
Terapie antidiabetică DA/NU

| Preparat | Doză | Data inițierii |
|----------|------|----------------|
| | | |

Terapie hipolipemiantă DA/NU

| Preparat | Doză | Data inițierii |
|----------|------|----------------|
| | | |

(Talie = cm, DS = , Greutate = kg, IMC = kg/mp, percentila =)

EXAMEN CLINIC GENERAL (se vor încercui elementele clinice prezente)

- dispoziția țesutului adipos (absent/exces sau măsurare pliu cutanat cu calipometru verificat): facial, cervical, trunchi, abdomen, fese, regiunea pubiană, coapse, gambe;
- modificări tegumentare și țesut subcutanat: acanthosis nigricans, hirsutism, hipertricoză, elemente clinice de androgenizare, xantoame cutanate, lipoame, modificări progeroide;
- flebomegalie;
- țesut muscular: atrofie/hipertrofie;
- modificări faciale (ex.): micro/macrocefalie, hipoplazie de mandibulă, facies acromegaloid/cushingoid/progeroid; aspecte particulare nas, urechi, ochi, gură, implantarea dinților etc.
- modificări scheletale: coloană vertebrală, articulații;
- aparat cardiovascular: TA, AV, istoric de CMH, CMD, BCI, tulburări de conducere;
- tub digestiv: tulburări de apetit și de aport alimentar, protruzie abdominală, hepato/splenomegalie;
- sistem nervos: dizabilitate intelectuală, hipo/hipertonii, mialgii;
- sistem reproducător: stadiul Tanner B/P/G; tulburări

menstruale; TDS; infertilitate primară/secundară.

E.II. CRITERII PARACLINICE ȘI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE OBLIGATORII

Se vor anexa rezultatele investigațiilor efectuate conform tabelului.

| Investigație | Inițiere | 3 luni | 6 luni | 9 luni | 12 luni | 18 luni | 24 luni | Observații |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|--|
| Hemogramă VSH Fibrinogen Calciu Fosfor Fosfatază alcalină Albumină Sodiu Potasiu Clor seric | X | | X | | | | | |
| Glicemie a jeun OGTT HbA1c | X | X | X | X | X | X | X | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni |
| Insulinemie bazală Peptid C* Scor HOMA | X | X | X | X | X | X | X | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni |
| Trigliceride | X | X | X | X | X | X | X | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |
| Colesterol total LDL și HDL colesterol | X | | | | X | | | La diagnostic și anual după vârsta cronologică 10 ani |
| | | | | | | | | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TGO, TGP, GGT, Bil T, D | X | X | X | X | X | X | X | an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |
| Ecografie hepatică | X | | | | | X | | Anual și la nevoie, în funcție de clinică, se vor evalua: - dimensiuni ficat, splină - existența și severitatea steatozei/ fibrozei - existența hipertensiunii portale - în cazul AGL se vor face teste specifice pt. hepatite autoimune |
| FIBROSCAN/ FIBROMAX | X | | | | | X | | La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic |
| EKG, ecografie | X | | | | | X | | La inițierea terapiei, apoi anual |
| Uree, creatinină, ac. uric, măsurare proteïnurie: - în urina pe 24 ore - în spotul urinar, raport proteïne/ creatinină - glicozurie în urina | X | | | | | X | | - La inițierea terapiei, apoi anual - La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă |

| | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
| spontană | | | | | | | | |
| NOTĂ: Peptid C* doar la inițierea terapiei, pentru diagnostic etiologic | | | | | | | | |

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT ȘI CONTRAINDICAȚII

1. Obezitatea generală și boli metabolice care nu sunt asociate cu deficit congenital de leptină/ fără dovezi concomitente de lipodistrofie
2. Lipodistrofie legată de HIV
3. Lipodistrofiile regionale/alte tipuri de lipodistrofii dobândite (postiradiere etc, tabelul 1 din protocolul terapeutic)
4. Boală hepatică cunoscută din alte cauze, inclusiv NASH (Steatohepatita nonalcoolică)/fără dovezi concomitente de lipodistrofie
5. Copiii < 2 ani pentru LD generalizată și < de 12 ani pentru LD parțială
6. Insuficiență hepatică și renală
7. Femei însărcinate
8. Femei care alăptează
9. Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice
10. Pacienți cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom și/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare
11. Pacienții consumatori cronici de etanol, definiți cu un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin și > 10 g/zi la sexul feminin.

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat răspuns minim:

- $\geq 0,5\%$ reducere a HbA1C \pm
- $\geq 25\%$ reducere a necesarului de insulină \pm
- $\geq 15\%$ reducere a trigliceridelor
- Reducerea apetitului (scăderea nr. de Kcal zilnice cu care se ajunge la sațietate) și, secundar,
- Modificarea greutateii corporale
- Scăderea dozelor de medicație antidiabetică/hipolipemiantă.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE DEFINITIVĂ A TRATAMENTULUI

1. Reacție alergică sistemică la Metreleptina care pune viața în pericol
2. Evenimente adverse care nu au fost explicate ușor de alte cauze care nu au legătură cu tratamentul actual:
 - sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită
 - pancreatită sau recurență pancreatitică
 - eveniment hepatic grav
 - suspiciunea de apariție de anticorpi neutralizanți când nu mai există răspuns la dozele ajustate de tratament și/sau apar

ICD10 (sublista A, B,C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (variantele 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,

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

de la:

11. Data întreruperii tratamentului:

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

DA NU

SECȚIUNEA II

DATE MEDICALE*1)

*1) Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

INDICAȚII: Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie D-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de bolnav sau de părintele legal/tutore

2. Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani

3. Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinară, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă

4. Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:

a. Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și

b. Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin

5. Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:

a. Intervenție chirurgicală radicală - rezecție R0

6. Expresie tumorală PD-L1 $\geq 1\%$

7. Status de performanță ECOG de 0 sau 1

8. Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 90 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab.

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Pacienta care este însărcinată sau care alăptează

2. Contraindicații: Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

3. Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):

a. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu

reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)

- b. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- c. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- d. Insuficiența hepatică severă*)
- e. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*).

*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG > 2, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial- beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

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

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
2. Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
3. Tratamentul cu nivolumab 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
4. Decizia medicului sau
5. Decizia 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.

ANEXA 3

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*1) (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,
* Nu se completează dacă la "tip evaluare" este bifat "întrerupere"!
- de la: [][][][][][][][][][][] - [][][][][][][][][][][]
11. Data întreruperii tratamentului: [][][][][][][][][][][]
12. Pacientul a semnat declarația pe propria răspundere conform modelului prevăzut în Ordin:

[] DA [] NU
SECȚIUNEA II
DATE MEDICALE*1)

*1) Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului
INDICAȚII: Enzalutamidum este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut de a dezvolta boală metastatică.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient
2. Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă "în inel cu pecete" sau caractere de celulă mică
3. Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 1,5 cm, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia
4. Rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:

- nivel al testosteronului < 1,7 nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică - adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng /ml conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)

- Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni

5. Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihietomie bilaterală (castrare medicală sau chirurgicală)
6. Status de performanță ECOG 0 sau 1
7. Vârsta ≥ 18 ani.

II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT

1. Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă
2. Tratament cu terapie hormonală (antagoniști ai receptorilor de

androgeni, inhibitor de 5 a reductază, estrogeni) sau terapie biologică (alta decât cea pentru terapia osoasă), cu excepția tratamentului cu agoniști/antagoniști GnRH, în ultimele 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului

3. Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă

4. Istoric de cancer invaziv cu altă localizare, în ultimii 3 ani, cu excepția cancerelor complet tratabile

5. Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță - conform RCP (de ex. numărul absolut de neutrofile < 1000/ μ L)

6. Boli cardiovasculare semnificative clinic:

- Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni

- Insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA prezentă sau istoric de insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA cu excepția cazului în care pacientul prezintă FEVS \geq 50% la evaluarea cardiacă în ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului

- Istoric de aritmii ventriculare (ex. fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor)

- Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent

- Hipotensiune cu TA sistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu TA sistolică > 170 mmHg sau diastolică > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm

7. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 luni

8. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului

2. Statusul bolii la data evaluării:

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

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

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

5. Răspuns favorabil la tratament.

IV. CONTRAINDICAȚII

1. Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;

- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

- Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paliative sau a tratamentului chirurgical paliativ pentru

1. La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente

2. Sarcina/alăptare
3. Decizia medicului sau
4. Decizia pacientului sau
5. 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.
