

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

**ORDIN 444 / 13.02.2026**

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

- 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 1376 / 13.02.2026 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. Formularele specifice corespunzătoare pozițiilor 91, 198 și 213 se modifică și se înlocuiesc cu formularele prevăzute în anexele nr. 1-3 la prezentul ordin.
2. În tabel, după poziția 285 se introduce o nouă poziție, poziția 286, cu următorul cuprins:

Nr. crt.	Cod formular specific	DCI/afecțiune
286	D11AH05-PN	DUPILUMABUM – prurigo nodularis

3. După formularul specific corespunzător poziției 285 se introduce un nou formular specific corespunzător poziției 286, prevăzut în anexa 4 la prezentul ordin.

**Art. II** – Anexele nr. 1 - 4 fac parte integrantă din prezentul ordin.

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

**PREȘEDINTE**

**Conf. Univ. Dr. Horațiu-Remus MOLDOVAN**



INDICAȚIE: LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) – în monoterapie

**A. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient/apartinător
2. 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**
3. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19+ - **recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice → copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an**
4. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19+ - **la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare → copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an**
5. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19+, **refractară → adulți**
6. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19+, **recidivantă → adulți**
7. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia pozitiv, CD19+ - cu eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament, **refractară → adulți**
8. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia pozitiv, CD19+ - cu un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament, **recidivantă → adulți**
9. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19+ - **în prima sau a doua remisie completă cu boală minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1% → adulți**
10. Leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19+ - **nou diagnosticată, în cursul terapiei de consolidare → adulți.**

**B. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului).

**C. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Statusul bolii la data evaluării:
  - LAL cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ
    - a) RC (remisiune completă): ≤ 5% blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (trombocite > 100.000/mmc și neutrofile > 1.000/mmc)
    - b) RCh\* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): ≤ 5% blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (trombocite > 50.000/mmc și neutrofile > 500/mmc)

<sup>1</sup> Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

- LAL cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată
    - 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
- 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
  4. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

#### **D. CRITERII DE ÎNTRERUPERE 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 și oricare alte toxicități relevante clinic.
2. Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabelul din protocolul terapeutic).

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

Data: 

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

Semnătura și parafa medicului curant

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

**FORMULAR PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE  
AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI RISDIPLAMUM  
- atrofie musculară spinală -**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

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

3. Cod parafă medic: 

4. Nume și prenume pacient: .....

CNP / CID: 5. FO / RC:  în data: 

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

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:  PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS: , cod de diagnostic<sup>1</sup> (varianta 999 coduri de boală) după caz:  ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală): 

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

2)..... DC (după caz) .....

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

**INDICAȚII:** *Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală /AMS) la pacienți cu un diagnostic clinic, confirmat genetic, de AMS tip 1, tip 2, tip 3, sau doar genetic (presimptomatici) cu una până la patru copii ale genei SMN2.*

**ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ (AMS) tip 1, tip 2, tip 3 și de tip presimptomatic:**

- a) **Pentru inițierea tratamentului,** pacienții îndeplinesc *cumulativ criteriile de includere 1, 2, 3 sau unul dintre 4, 5 și nu îndeplinesc niciun criteriu de excludere*
- b) **Pentru continuarea tratamentului** pacienții îndeplinesc *toate criteriile de continuare*
- c) **Pentru întrerupere:** *oricare criteriu să fie îndeplinit.*

**I. CRITERII DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu risdiplam pacienții simptomatici (cu AMS tip 1, 2, 3) sau cei presimptomatici care **îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:**

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient sau aparținători/tutore pentru minori
2. Confirmarea genetică a bolii prin prezența unei variante patogene (deleții) homozigote sau heterozigote compuse în gena 5q SMN1
3. Existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2

SAU UNUL DINTRE :

4. Pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam în alte centre și doresc să îl continue (de exemplu, în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultimă instanță)
5. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS:
  - a. de exemplu, Nusinersen pe care medicul curant a decis să-l întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.
  - b. Pacienții care au beneficiat de terapie genică (onasemnogene abeparvovec) și care, după cel puțin 2 ani de la tratament la 2 evaluări succesive ulterioare, la interval de 6 luni, au regres motor tradus prin scăderea punctajului pe scalele motorii HFMSE de minimum 5 puncte, sau RULM minimum 4 puncte, sau la testul de mers 6 minute scădere cu 50 m sau mai mult, în absența unei afecțiuni acute, intervenții chirurgicale, sau creșterii excesive în greutate care să explice această scădere.

**II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

**Pacienți cu AMS tip 1, tip 2, tip 3 în oricare din următoarele situații:**

1. Pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2

<sup>1</sup> Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

2. Pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultimă instanță
3. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
4. Pacienți care au primit terapie genică în Programul național de mai puțin de 2 ani și 6 luni și nu au semne de regres motor la 2 evaluări succesive în ultimele 6 luni sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost întrerupt din motive medicale de cel puțin 4 luni.

### III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI

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

### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

#### a) Generale:

1. Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam
2. Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate
3. Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

#### b) Specifice:

##### • Pacienți cu AMS Tip 1

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare:

- 1) scădere semnificativă la 2 evaluări succesive la 6 luni a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE) sau
- 2) pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte. Această scădere trebuie să fie în absența unei afecțiuni acute severe sau a unei intervenții chirurgicale. sau
- 3) agravare respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator). Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

• **Pacienți cu AMS tip 2 sau tip 3**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament menținută la 2 evaluări succesive la interval de 6 luni, în absența unei alte afecțiuni acute sau intervenții chirurgicale:

- 1) Se constată o scădere de  $> 3$  puncte pe scala *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HF MSE)*.
  - a. La pacienții care pot merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scădere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de  $> 50$  metri.
  - b. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scădere cu  $> 2$  puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM).

Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HF MSE.
- 2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente ( $> 16$  h/zi ventilație,  $> 21$  de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

**NOTĂ:** Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experiență în utilizarea lor.

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 ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC  
- atrofie musculară spinală -**

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

1. Unitatea medicală: .....

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

3. Cod parafă medic:      

4. Nume și prenume pacient: .....

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

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

7. Tip evaluare:  inițiere  continuare  întrerupere

8. Încadrare medicament recomandat în Listă:

 boala cronică (sublista C secțiunea C1), cod G:    PNS (sublista C secțiunea C2), nr. PNS:     , cod de diagnostic<sup>1</sup> (varianta 999 coduri de boală) după caz:    ICD10 (sublista A, B, C secțiunea C3, D, după caz), cod de diagnostic (varianta 999 coduri de boală):  
  

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

2)..... DC (după caz) .....

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

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

 DA  NU

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

**INDICAȚII pentru tratament cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC:**

– pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1

sau

– pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei SMN2.

**I. OBIECTIVE:**

**a. Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q:

1. îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii,
2. ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilației asistate permanente) și
3. creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

**b. Pacienții cu AMS asociată cu mutație bialelică** la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei SMN2:

1. realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent)
2. evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și
3. creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT (îndeplinite cumulativ):**

1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q sau

Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei SMN2

2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni)
3. Titru al anticorpilor antivirale adeno-asociat serotip 9 (AAV9)  $\leq$  1:50 (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare)
4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației
5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației
6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):
  - a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații
  - b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile).

<sup>1</sup> Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

*Notă: Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate și aprobate de către Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.*

7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorei legal cu privire la administrarea terapiei și compliance la programul de administrare și, mai ales, de monitorizare pre- și post-tratament.

*Notă: Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.*

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT**

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta  $\geq$  2ani ( $\geq$  24 luni) (oricare dintre situații)
2. Titru anticorpi anti AAV9  $>$  1:50\*
3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare
4. Infecții active
5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei
6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP  $>$  2x limita superioară normală (LSN); bilirubina  $>$  2.0 mg/dl; creatinina  $>$  1.0 mg/dl; hemoglobina  $<$  8g/dl sau  $>$  18 g/dl; leucocite  $>$ 20.000/mmc; trombocite  $<$  50.000/mmc)
7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.

*NOTĂ\* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9  $>$  1:50, se repetă testul după două săptămâni.*

### **IV. CRITERII DE MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI**

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior, în funcție de evoluție, la fiecare 6 luni.
2. Ineficiența tratamentului se consideră când:
  - a. este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:
    - Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi, continuu, minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)
    - Sau ventilația mecanică permanentă.
  - b. pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).

c. eșecul achizițiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menține stațiunea în șezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menține ortostațiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

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**

*- prurigo nodularis -*

**SECȚIUNEA I - DATE GENERALE**

**1. Unitatea medicală:** .....

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

**3. Cod parafă medic:**

**4. Nume și prenume pacient:** .....

**CNP / CID:**

**5. FO / RC:**       **în data:**

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

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

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

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

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

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

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

2)..... DC (după caz) .....

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

**de la:**

**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"!

INDICAȚII DUPILUMABUM: pentru tratamentul prurigo nodularis (prurigo nodular sau prurigo nodularis Hyde)

## I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT PENTRU PACIENȚII ADULȚI CU VÂRSTA PESTE 18 ANI

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

1. Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient

*și*

2. Pacientul suferă de prurigo nodular (forma moderat până la severă)

*și*

3. DLQI  $\geq$  10

*și*

4. Pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

*și*

5. Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:  
*îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:*

- a) a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și prezintă o 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
- metotrexat 15 mg/săpt
- fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedințe/săptămână)

*sau*

- b) a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

*sau*

- c) 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*

- d) au o boală cu recădere rapidă.

## II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT CU AGENȚI BIOLOGICI

### A. Contraindicații absolute (se vor exclude):

1. Pacienți cu vârsta sub 18 ani cu diagnosticul de prurigo nodular
2. Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste
3. Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit
4. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

<sup>1</sup> Se încercuiesc criteriile care corespund situației clinico-biologice a pacientului la momentul completării formularului

**B. Contraindicații relative:**

1. Sarcina și alăptare
2. Infecții parazitare (helminți)
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 ciclosporină
8. Conjunctivită și cheratită
9. Hepatită virală cu virus B sau C
10. Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral)
11. Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

**III. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță (cf. criteriilor clinice de evaluare și monitorizare a tratamentului din protocolul terapeutic)
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță (cf. criteriilor paraclinice și explorărilor complementare din protocolul terapeutic)

**Tinta terapeutică** se definește prin:

a) WI-NRS  $\leq 3$

b) PN- IGA  $\leq 2$

**sau**

PN-IGA Activity  $\leq 2$

c) DLQI  $\leq 5$  unități

Raportarea se face întotdeauna față de valorile inițiale.

**• Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii (reduse)	WI-NRS PN- IGA/ PN-IGA Activity DLQI
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice
Urina	Examen sumar urină
Alte date de laborator semnificative	După caz

- **Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice**

Severitatea bolii (ținta terapeutică)	WI-NRS PN- IGA/ PN-IGA Activity DLQI
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice
Urina	Examen sumar urină
Alte date de laborator semnificative	După caz

- **Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

Severitatea bolii (se raportează față de valoarea inițială)	WI-NRS $\leq 3$	la fiecare 6 luni
	PN- IGA $\leq 2$ <b>sau</b> PN-IGA Activity $\leq 2$	la fiecare 6 luni
	DLQI $\leq 5$ unități	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Teste serologice	Hemoleucogramă, VSH, Creatinină, Uree, ASAT, ALAT, GGT, Glicemie, Electroforeza proteinelor serice	la fiecare 6 luni
	Ag HBs, Ac anti HVC, Test HIV, ATPO, TSH, FT4, IgE totale	la fiecare 12 luni
Urina	Examen sumar urină	la fiecare 6 luni
Radiologie	Radiografie pulmonară	la fiecare 12 luni
Alte date de laborator semnificative	După caz	la fiecare 6 luni

#### IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU UN AGENT BIOLOGIC

1. Nu s-a obținut ținta terapeutică la evaluarea atingerii țintei terapeutice (după primele 6 și apoi din 6 în 6 luni)
2. În cazul apariției unei reacții adverse severe cu obligația raportării acesteia către autorități
3. Situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se află în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală, vaccinare etc)

*Notă: - tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.*

*- după întreruperea voluntară a tratamentului 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 este recentă și pacientul este responder conform definiției 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.