



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 187 (XXXI) — Nr. 610

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Miercuri, 24 iulie 2019

SUMAR

<u>Nr.</u>	<u>Pagina</u>
DECIZII ALE CURȚII CONSTITUȚIONALE	
Decizia nr. 204 din 9 aprilie 2019 referitoare la excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 12, art. 22 alin. (7), art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) și pct. 2 lit. i) și art. 190 din Codul de procedură civilă	2–5
Decizia nr. 244 din 16 aprilie 2019 referitoare la excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 28 alin. (10) din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat	5–6
ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE	
1.127/669. — Ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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	7–16

DECIZII ALE CURȚII CONSTITUȚIONALE

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

DECIZIA Nr. 204

din 9 aprilie 2019

referitoare la excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 12, art. 22 alin. (7), art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) și pct. 2 lit. i) și art. 190 din Codul de procedură civilă

Valer Dorneanu	— președinte
Marian Enache	— judecător
Petre Lăzăroiu	— judecător
Mircea Ștefan Minea	— judecător
Daniel Marius Morar	— judecător
Mona-Maria Pivniceru	— judecător
Livia Doina Stanciu	— judecător
Simona-Maya Teodoroiu	— judecător
Varga Attila	— judecător
Andreea Costin	— magistrat-asistent

Cu participarea reprezentantului Ministerului Public, procuror Liviu Drăgănescu.

1. Pe rol se află soluționarea excepției de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Oltița Manafu în Dosarul nr. 26.376/233/2016/a2 al Judecătoriei Galați — Secția civilă și care formează obiectul Dosarului Curții Constituționale nr. 2.009D/2017.

2. La apelul nominal lipsesc părțile. Procedura de citare este legal îndeplinită.

3. Președintele dispune a se face apelul și în dosarele nr. 2.285D/2017, nr. 2.384D/2017, nr. 2.424D/2017, nr. 2.765D/2017, nr. 2.766D/2017 și nr. 2.984D/2017, având ca obiect excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Oltița Manafu în Dosarul nr. 26.408/233/2016/a2 al Judecătoriei Galați — Secția civilă, art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și art. 190 din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Mariana Doană în Dosarul nr. 11.311/233/2017 al Judecătoriei Galați — Secția civilă, art. 187 alin. (1) pct. 1, pct. 2 lit. i), art. 12 alin. (2) și art. 190 din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Victor Belcin în Dosarul nr. 3.706/121/2015/a2 al Tribunalului Galați, art. 12, art. 22 alin. (7) și art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Alexandru Firicel în dosarele nr. 2.836/3/2016/a1 și nr. 34.361/3/2016/a1 ale Curții de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal și art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. b) din Codul de procedură civilă, excepție ridicată de Asociația de Locatari nr. 761 din Galați în Dosarul nr. 1.134/121/2015/a9 al Tribunalului Galați — Secția contencios administrativ și fiscal.

4. La apelul nominal lipsesc părțile. Procedura de citare este legal îndeplinită.

5. Magistratul-asistent referă asupra faptului că în dosarele nr. 2.285D/2017, nr. 2.765D/2017 și nr. 2.766D/2017 părțile Casa de Ajutor Reciproc a Pensionarilor din Galați, respectiv Direcția Generală de Poliție a Municipiului București au depus note scrise în susținerea respingerii excepției de neconstituționalitate.

6. Curtea, din oficiu, pune în discuție conexarea dosarelor. Reprezentantul Ministerului Public este de acord cu măsura conexării dosarelor. Curtea, având în vedere obiectul excepțiilor de neconstituționalitate ridicate în dosarele sus-menționate, în temeiul art. 53 alin. (5) din Legea nr. 47/1992 privind organizarea și funcționarea Curții Constituționale, dispune conexarea dosarelor nr. 2.285D/2017, nr. 2.384D/2017, nr. 2.424D/2017,

nr. 2.765D/2017, nr. 2.766D/2017 și nr. 2.984D/2017 la Dosarul nr. 2.009D/2017, care a fost primul înregistrat.

7. Cauza fiind în stare de judecată, președintele Curții acordă cuvântul reprezentantului Ministerului Public, care pune concluzii de respingere, ca neîntemeiată, a excepției de neconstituționalitate, având în vedere că dispozițiile legale criticate nu încalcă prevederile constituționale invocate în susținerea excepției, fiind totodată în conformitate cu jurisprudența Curții Europene a Drepturilor Omului. De asemenea, mai arată că dispozițiile legale criticate au mai format obiect al controlului de constituționalitate, astfel încât solicită menținerea jurisprudenței Curții în această materie.

CURTEA,

având în vedere actele și lucrările dosarelor, constată următoarele:

8. Prin Încheierea nr. 449 din 14 iunie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 26.376/233/2016/a2, **Judecătoria Galați — Secția civilă a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 din Codul de procedură civilă**. Excepția a fost invocată de Oltița Manafu într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

9. Prin Încheierea nr. 451 din 15 iunie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 26.408/233/2016/a2, **Judecătoria Galați — Secția civilă a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) din Codul de procedură civilă**. Excepția a fost invocată de Oltița Manafu într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

10. Prin Încheierea nr. 572 din 4 august 2017, pronunțată în Dosarul nr. 11.311/233/2017, **Judecătoria Galați — Secția civilă a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și art. 190 din Codul de procedură civilă**. Excepția a fost invocată de Mariana Doană într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

11. Prin Decizia nr. 2.213 din 25 august 2017, pronunțată în Dosarul nr. 3.706/121/2015/a2, **Curtea de Apel Galați — Secția contencios administrativ și fiscal a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 alin. (1) pct. 1, pct. 2 lit. i), art. 12 alin. (2) și art. 190 din Codul de procedură civilă**. Instanța constituțională a fost sesizată ca urmare a admiterii recursului formulat împotriva încheierii prin care s-a respins cererea de sesizare a Curții Constituționale. Excepția a fost invocată de Victor Belcin, în Dosarul nr. 3.706/121/2015/a2 al Tribunalului Galați, într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

12. Prin Încheierea din 18 octombrie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 2.836/3/2016/a1, **Curtea de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 12, art. 22 alin. (7) și art. 187 alin. (1) pct. 1**

lit. a) și b) din Codul de procedură civilă. Excepția a fost invocată de Alexandru Firicel într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

13. Prin Încheierea din 18 octombrie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 34.361/3/2016/a1, **Curtea de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 12, art. 22 alin. (7) și art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) din Codul de procedură civilă.** Excepția a fost invocată de Alexandru Firicel într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

14. Prin Încheierea din 18 decembrie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 1.134/121/2015/a9, **Tribunalul Galați — Secția contencios administrativ și fiscal a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. b) din Codul de procedură civilă.** Excepția a fost invocată de Asociația de Locatari nr. 761 din Galați într-o cauză având ca obiect soluționarea cererii de reexaminare a încheierii prin care s-a stabilit o amendă judiciară.

15. **În motivarea excepției de neconstituționalitate** se susține, în esență, că dispozițiile legale criticate sunt lipsite de claritate și previzibilitate, întrucât nu definesc conceptul de rea-credință și nu stabilesc criteriile de gradualizare a amenzii în raport cu situațiile apreciate ca fiind rea-credință, astfel încât permit instanței să aplice în mod pătornitor, arbitrar și subiectiv amenzi judiciare, cu scopul de a intimida justițiabilul. Legiuitorul nu a definit buna-credință procesuală și nu a instituit o regulă de formulare a cererii/apărării în instanță. În acest context, o instanță pronunță o hotărâre nemotivată și nu comunică părții probele prin care își motivează hotărârea.

16. În acest sens se apreciază că textele legale criticate nu cuprind criteriile concrete după care instanța poate aplica amenda, lăsând la discreția acesteia stabilirea valorii amenzii, care nu poate fi verificată de instanța de control în raport cu gravitatea abaterii săvârșite. Așadar, sintagmele „va putea sancționa” din cuprinsul art. 187 alin. (1) din Codul de procedură civilă, „de la 100 lei la 1.000 lei” din cuprinsul art. 187 alin. (1) pct. 1 din Codul de procedură civilă, „împiedicarea în orice mod a exercitării, în legătură cu procesul, a atribuțiilor ce revin judecătorilor” din cuprinsul art. 187 alin. (1) pct. 2 lit. i) din Codul de procedură civilă și „se stabilesc” din cuprinsul art. 190 din Codul de procedură civilă, precum și dispozițiile art. 12 alin. (2) din Codul de procedură civilă sunt lipsite de claritate, precizie și previzibilitate.

17. **Judecătoria Galați — Secția civilă** apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată, întrucât reglementarea unui caz de culpă procesuală ce necesită un răspuns ferm din partea judecătorului pentru menținerea ordinii juridice nu este incompatibilă *per se* cu normele constituționale, sancționarea justițiabilului pentru exercitarea abuzivă a unui drept recunoscut de lege neavând caracter restrictiv. Interpretarea și aplicarea diferită a dispozițiilor legale de către instanțele de judecată nu pot face obiectul controlului de constituționalitate.

18. **Curtea de Apel Galați — Secția contencios administrativ și fiscal** apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată, dispozițiile legale criticate fiind conforme Constituției.

19. **Curtea de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal**, contrar prevederilor art. 29 alin. (4) din Legea nr. 47/1992, nu și-a exprimat opinia asupra excepției de neconstituționalitate.

20. **Tribunalul Galați — Secția contencios administrativ și fiscal** apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată.

21. Potrivit prevederilor art. 30 alin. (1) din Legea nr. 47/1992, actele de sesizare au fost comunicate președinților celor două Camere ale Parlamentului, Guvernului și Avocatului Poporului, pentru a-și exprima punctele de vedere asupra excepției de neconstituționalitate ridicate.

22. **Guvernul** apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată.

23. **Avocatul Poporului** consideră că dispozițiile legale criticate sunt constituționale.

24. **Președinții celor două Camere ale Parlamentului** nu au comunicat punctele lor de vedere asupra excepției de neconstituționalitate.

CURTEA,

examinând actele de sesizare, punctele de vedere ale Guvernului și Avocatului Poporului, rapoartele întocmite de judecătorul-raportor, notele scrise depuse, concluziile procurorului, dispozițiile legale criticate, raportate la prevederile Constituției, precum și Legea nr. 47/1992, reține următoarele:

25. Curtea Constituțională a fost legal sesizată și este competentă, potrivit dispozițiilor art. 146 lit. d) din Constituție, precum și ale art. 1 alin. (2), ale art. 2, 3, 10 și 29 din Legea nr. 47/1992, să soluționeze excepția de neconstituționalitate.

26. **Obiectul excepției de neconstituționalitate**, astfel cum rezultă din actele de sesizare a Curții Constituționale, îl reprezintă art. 12, art. 22 alin. (7), art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) și pct. 2 lit. i) și art. 190 din Codul de procedură civilă, care au următorul cuprins:

— Art. 12: „(1) *Drepturile procesuale trebuie exercitate cu bună-credință, potrivit scopului în vederea căruia au fost recunoscute de lege și fără a se încălca drepturile procesuale ale altei părți.*

(2) *Partea care își exercită drepturile procesuale în mod abuziv răspunde pentru prejudiciile materiale și morale cauzate. Ea va putea fi obligată, potrivit legii, și la plata unei amenzi judiciare.*

(3) *De asemenea, partea care nu își îndeplinește cu bună-credință obligațiile procesuale răspunde potrivit alin. (2).”;*

— Art. 22 alin. (7): „*Ori de câte ori legea îi rezervă judecătorului puterea de apreciere sau îi cere să țină seama de toate circumstanțele cauzei, judecătorul va ține seama, între altele, de principiile generale ale dreptului, de cerințele echității și de buna-credință.*”;

— Art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) și pct. 2 lit. i): „(1) *Dacă legea nu prevede altfel, instanța, potrivit dispozițiilor prezentului articol, va putea sancționa următoarele fapte săvârșite în legătură cu procesul, astfel:*

1. *cu amendă judiciară de la 100 lei la 1.000 lei:*

a) *introducerea, cu rea-credință, a unor cereri principale, accesorii, adiționale sau incidentale, precum și pentru exercitarea unei căi de atac, vădit netemeinice;*

b) *formularea, cu rea-credință, a unei cereri de recuzare sau de strămutare;*

[...]

2. *cu amendă judiciară de la 50 lei la 700 lei: [...]*

i) *împiedicarea în orice mod a exercitării, în legătură cu procesul, a atribuțiilor ce revin judecătorilor, experților desemnați de instanță în condițiile legii, agenților procedurali, precum și altor salariați ai instanței.”;*

— Art. 190: „*Abaterea săvârșită, amenda și despăgubirea se stabilesc de către instanța în fața căreia s-a săvârșit fapta sau, după caz, de către președintele instanței de executare, prin încheiere executorie, care se comunică celui obligat, dacă măsura a fost luată în lipsa acestuia. Atunci când fapta constă*

în formularea unei cereri cu rea-credință, amenda și despăgubirea pot fi stabilite fie de instanța în fața căreia cererea a fost formulată, fie de către instanța care a soluționat-o, atunci când acestea sunt diferite.”

27. În opinia autorilor excepției de neconstituționalitate, dispozițiile legale criticate contravin prevederilor constituționale ale art. 1 privind statul român, art. 2 privind suveranitatea, art. 4 privind unitatea poporului și egalitatea între cetățeni, art. 11 privind dreptul internațional și dreptul intern, art. 15 privind universalitatea, art. 16 privind egalitatea în drepturi, art. 20 referitor la tratatele internaționale privind drepturile omului, art. 21 privind accesul liber la justiție, art. 24 privind dreptul la apărare, art. 31 privind dreptul la informație, art. 51 privind dreptul de petiționare, art. 53 privind restrângerea exercițiului unor drepturi sau al unor libertăți, art. 124 privind înfăptuirea justiției, art. 126 privind instanțele judecătorești și art. 148 privind integrarea în Uniunea Europeană. De asemenea, se invocă și dispozițiile art. 1 privind obligația de a respecta drepturile omului, art. 6 privind dreptul la un proces echitabil, art. 13 privind dreptul la un recurs efectiv, art. 14 privind interzicerea discriminării și art. 17 privind interzicerea abuzului de drept din Convenția pentru apărarea drepturilor omului și a libertăților fundamentale. Totodată, se mai invocă art. 1—10 și art. 30 din Declarația Universală a Drepturilor Omului.

28. Examinând excepția de neconstituționalitate, Curtea, în privința criticii potrivit căreia legiuitorul nu a definit conceptul de rea-credință, reține faptul că prin Decizia nr. 439 din 21 iunie 2016, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 877 din 2 noiembrie 2016, paragrafele 17 și 18, a statuat că sintagma „rea-credință”, potrivit Dicționarului explicativ al limbii române, are semnificația de atitudine necorectă, necinstită. În doctrină s-a reținut că, în limbajul comun, antitezei relei-credințe i se atribuie mai multe accepțiuni, și anume: obligație de comportare corectă pe care părțile trebuie să o respecte la încheierea și executarea convențiilor; convingerea unei persoane că acționează în temeiul unui drept și potrivit cu legea sau cu ceea ce se cuvine; sinceritate, onestitate, cinste. Valențe oarecum asemănătoare există și în plan juridic, dat fiind caracterul proeminent etic al normelor care cârmuiesc cele două concepte aflate în opoziție. Astfel, se poate concluziona că reaua-credință este o formă a vinovăției, expresia dolului, fraudei și culpei grave, având ca numitor comun viclenia, înșelăciunea și omisiunea vădit intenționată. Având în vedere aceste aspecte, Curtea a apreciat că reaua-credință poate fi calificată ca acea atitudine a unei persoane care săvârșește un fapt sau un act contrar legii sau celorlalte norme de conviețuire socială, pe deplin conștient de caracterul ilicit al conduitei sale. În jurisprudența sa, Curtea a mai reținut că exercitarea de către o persoană a unui drept ce îi este recunoscut prin lege nu poate să justifice, prin ea însăși, o prezumție a relei-credințe (a se vedea în acest sens Decizia nr. 73 din 19 iulie 1995, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 177 din 8 august 1995).

29. De asemenea, Curtea reține că executarea obligațiilor și exercițiul drepturilor civile se întemeiază pe buna-credință, Codul civil, prin art. 11 și 14, impunând oricărei persoane fizice sau juridice respectarea ordinii publice și a bunelor moravuri, precum și buna-credință în executarea și exercitarea obligațiilor și drepturilor civile. Tot prin art. 14 alin. (2) din Codul civil legiuitorul a consacrat conceptul de „bună-credință” ca o prezumție legală relativă care valorează până la proba contrarie. În același sens este și art. 12 din Codul de procedură civilă, potrivit căruia drepturile procesuale trebuie exercitate cu bună-credință potrivit scopului pentru care au fost reglementate și cu respectarea drepturilor celorlalte părți, exercitarea abuzivă atrăgând răspunderea părții pentru prejudiciile morale și materiale cauzate și, totodată, aplicarea unei amenzi judiciare.

30. Prin urmare, Curtea apreciază că dispozițiile legale criticate, sub aspectul reglementării sintagmei „rea-credință”, nu sunt de natură a aduce atingere vreunui drept sau principiu constituțional, ci, din contră, reprezintă o transpunere a dispozițiilor constituționale ale art. 57 care prevăd că cetățenii trebuie să își exercite drepturile cu bună-credință, fără a încălca drepturile și libertățile celorlalți.

31. Referitor la critica potrivit căreia dispozițiile legale nu stabilesc criteriile de gradualizare a amenzii, Curtea constată că nici aceasta nu poate fi primită, întrucât aprecierea exercitării abuzive a drepturilor procesuale revine instanței de judecată care determină cazurile în care un participant la proces acționează contrar bunei-credințe, care, astfel cum s-a arătat, trebuie să îmbrace forma bunei intenții, a diligenței și a abținerii de la producerea vreunui prejudiciu celorlalte părți, în acord cu respectarea ordinii publice și a bunelor moravuri care caracterizează relațiile sociale. Așadar, având în vedere că judecătorul este cel care conduce dezbaterile, urmărind respectarea egalității procesuale a participanților dintr-un litigiu, el va fi cel care, în funcție de circumstanțele cauzei și în caz de înfrângere a prezumției bunei-credințe, va aprecia cu privire la vinovăția părții și ordinea de drept încălcată și va aplica amenda judiciară, dispunând de suficiente criterii de individualizare a acesteia, cum ar fi situațiile și limitele stabilite de lege sau conceptul bunei-credințe, arătând, totodată, motivele care au condus la această măsură. Încheierea prin care instanța obligă la plata amenzii sau despăgubirii este supusă controlului judecătoresc prin posibilitatea formulării unei cereri de reexaminare în condițiile art. 191 din Codul de procedură civilă, ocazie cu care, dacă se apreciază că măsura dispusă este prea energică, se va admite cererea și se va reduce cuantumul amenzii sau despăgubirii. Așadar, nu se poate reține că în lipsa unei definiții a noțiunii de „rea-credință” se dă posibilitatea judecătorului de a interpreta acest termen după bunul său plac, în condițiile în care textul legal criticat se referă la introducerea cu „rea-credință” a unei cereri vădit netemeinice, sintagma „vădit netemeinice” sugerând faptul că cererea nu are niciun fel de fundament, aspect pe care autorul cererii îl cunoaște. Evident că, după modul în care a fost formulată cererea, motivele invocate, eventualele cereri repetate de chemare în judecată etc., instanța își poate forma o convingere și poate aprecia dacă reclamantul introduce o cerere de chemare în judecată cu rea-credință; or, textul de lege nu face altceva decât să legitimeze judecătorul care constată o astfel de situație să o și sancționeze. Pentru valorificarea drepturilor și intereselor legitime părțile trebuie să acționeze cu bună-credință, iar nu în spirit abuziv, șicanator, vexator pentru magistrați ori pentru instanță (a se vedea în acest sens Decizia nr. 469 din 27 iunie 2017, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 677 din 18 august 2017, paragraful 18).

32. În ceea ce privește limitele amenzilor judiciare, Curtea apreciază că legiuitorul a stabilit cuantumul acestora în conformitate cu mandatul său constituțional conferit de art. 126 din Constituție în vederea asigurării unei bune administrări a justiției și nu constituie un obstacol în exercitarea dreptului de acces liber la justiție. Judecătorul se încadrează în marja valorilor stabilite de legiuitor în funcție de circumstanțele cauzei și fapta care a condus la aplicarea unei asemenea măsuri.

33. În concluzie, sintagmele și textele legale criticate nu instituie inegalități sau discriminări între cetățeni ori categorii de persoane și nici nu aduc atingere principiului unicității, egalității și imparțialității justiției, ci prevăd doar posibilitatea aplicării unor amenzi judiciare, în cazul exercitării cu rea-credință a unor drepturi procesuale, ceea ce corespunde exigențelor art. 57 din Constituție. De asemenea, nu cuprind prevederi de natură să aducă atingere principiului neretroactivității legii civile sau dreptului de acces la justiție și nu împiedică persoanele

interesate să apeleze la instanțele judecătorești și să se prevaleze de toate garanțiile procesuale care condiționează, într-o societate democratică, procesul civil. Totodată, textele legale criticate nu contravin dispozițiilor constituționale privind statul de drept și respectarea supremației Constituției, celor privind tratatele internaționale referitoare la drepturile omului și nu aduc atingere nici prevederilor corespunzătoare cuprinse în

documentele internaționale invocate în susținerea excepției de neconstituționalitate.

34. În ceea ce privește invocarea art. 31 privind dreptul la informație, art. 51 privind dreptul la petiționare și art. 53 privind restrângerea exercițiului unor drepturi sau al unor libertăți din Constituție, Curtea constată că acestea nu au incidență în cauza de față.

35. Pentru considerentele expuse mai sus, în temeiul art. 146 lit. d) și al art. 147 alin. (4) din Constituție, al art. 1—3, al art. 11 alin. (1) lit. A.d) și al art. 29 din Legea nr. 47/1992, cu unanimitate de voturi,

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

În numele legii

DECIDE:

Respinge, ca neîntemeiată, excepția de neconstituționalitate ridicată de Oltița Manafu în dosarele nr. 26.376/233/2016/a2 și nr. 26.408/233/2016/a2 ale Judecătorei Galați — Secția civilă, de Mariana Doană în Dosarul nr. 11.311/233/2017 al Judecătorei Galați — Secția civilă, de Victor Belcin în Dosarul nr. 3.706/121/2015/a2 al Tribunalului Galați, de Alexandru Firicel în dosarele nr. 2.836/3/2016/a1 și nr. 34.361/3/2016/a1 ale Curții de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal și de Asociația de Locatari nr. 761 din Galați în Dosarul nr. 1.134/121/2015/a9 al Tribunalului Galați — Secția contencios administrativ și fiscal și constată că dispozițiile art. 12, art. 22 alin. (7), art. 187 alin. (1) pct. 1 lit. a) și b) și pct. 2 lit. i) și art. 190 din Codul de procedură civilă sunt constituționale în raport cu criticile formulate.

Definitivă și general obligatorie.

Decizia se comunică Judecătorei Galați — Secția civilă, Curții de Apel Galați — Secția contencios administrativ și fiscal, Curții de Apel București — Secția a VIII-a contencios administrativ și fiscal și Tribunalului Galați — Secția contencios administrativ și fiscal și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Pronunțată în ședința din data de 9 aprilie 2019.

PREȘEDINTELE CURȚII CONSTITUȚIONALE

prof. univ. dr. **VALER DORNEANU**

Magistrat-asistent,

Andreea Costin

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

DECIZIA Nr. 244

din 16 aprilie 2019

referitoare la excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 28 alin. (10)

din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat

Valer Dorneanu	— președinte
Marian Enache	— judecător
Petre Lăzăroiu	— judecător
Mircea Ștefan Minea	— judecător
Daniel Marius Morar	— judecător
Mona-Maria Pivniceru	— judecător
Livia Doina Stanciu	— judecător
Simona-Maya Teodoroiu	— judecător
Varga Attila	— judecător
Patricia Marilena Ionea	— magistrat-asistent

Cu participarea reprezentantului Ministerului Public, procuror Loredana Veisa.

1. Pe rol se află soluționarea excepției de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 28 alin. (10) din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat, excepție ridicată de Dinu Harosa în Dosarul nr. 235/112/2017 al Tribunalului Bistrița-Năsăud —

Secția I civilă și care constituie obiectul Dosarului Curții Constituționale nr. 2.538D/2017.

2. La apelul nominal lipsesc părțile. Procedura de citare este legal îndeplinită.

3. Magistratul-asistent învederează că partea Casa de Pensii Sectorială a Ministerului Apărării Naționale a depus la dosar note scrise prin care solicită respingerea excepției de neconstituționalitate ca neîntemeiată.

4. Cauza fiind în stare de judecată, președintele Curții acordă cuvântul reprezentantului Ministerului Public, care pune concluzii de respingere a excepției ca neîntemeiată. În acest sens arată că dreptul la pensie este un drept fundamental, care se exercită în condițiile prevăzute de lege, prin urmare, este de competența exclusivă a legiuitorului stabilirea condițiilor și a criteriilor de acordare, precum și a bazei de calcul și a cuantumului acesteia. Prin dispozițiile de lege criticate se dă dreptul salariatului de a alege perioada care urmează să fie luată în considerare pentru stabilirea bazei de calcul.

CURTEA,

având în vedere actele și lucrările dosarului, constată următoarele:

5. Prin Încheierea din 18 septembrie 2017, pronunțată în Dosarul nr. 235/112/2017, **Tribunalul Bistrița-Năsăud — Secția I civilă a sesizat Curtea Constituțională cu excepția de neconstituționalitate a dispozițiilor art. 28 alin. (10) din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat.** Excepția a fost ridicată de Dinu Harosa în cadrul unei acțiuni privind recalcularea pensiei.

6. **În motivarea excepției de neconstituționalitate** autorul acesteia susține, în esență, că dispozițiile de lege criticate, care prevăd că alegerea perioadei care se ia în considerare la stabilirea bazei de calcul al pensiei militare de stat se poate face o singură dată, sunt contrare art. 51 și art. 53 din Constituție, întrucât restrâng exercițiul dreptului la petiționare, fără a fi respectate condițiile constituționale privind restrângerea exercițiului unor drepturi sau al unor libertăți fundamentale.

7. **Tribunalul Bistrița-Năsăud — Secția I civilă** apreciază că dispozițiile de lege criticate sunt constituționale.

8. În conformitate cu dispozițiile art. 30 alin. (1) din Legea nr. 47/1992, încheierea de sesizare a fost comunicată președinților celor două Camere ale Parlamentului, Guvernului, precum și Avocatului Poporului, pentru a-și formula punctele de vedere cu privire la excepția de neconstituționalitate.

9. **Guvernul** apreciază că excepția de neconstituționalitate este neîntemeiată și invocă cele reținute de Curtea Constituțională prin Decizia nr. 872 din 25 iunie 2010 cu privire la dreptul la pensie.

10. **Avocatul Poporului** consideră că dispozițiile de lege criticate sunt constituționale.

11. **Președinții celor două Camere ale Parlamentului** nu au comunicat punctele lor de vedere asupra excepției de neconstituționalitate.

CURTEA,

examinând încheierea de sesizare, punctele de vedere ale Guvernului și Avocatului Poporului, raportul întocmit de judecătorul-raportor, concluziile procurorului, dispozițiile de lege

criticate, raportate la prevederile Constituției, precum și Legea nr. 47/1992, reține următoarele:

12. Curtea Constituțională a fost legal sesizată și este competentă, potrivit dispozițiilor art. 146 lit. d) din Constituție, precum și ale art. 1 alin. (2), ale art. 2, 3, 10 și 29 din Legea nr. 47/1992, să soluționeze excepția de neconstituționalitate.

13. **Obiectul excepției de neconstituționalitate** îl constituie dispozițiile art. 28 alin. (1) din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 556 din 27 iulie 2015, dispoziții potrivit cărora „*Alegerea perioadei care se ia în considerare la stabilirea bazei de calcul al pensiei militare de stat se poate face o singură dată*”.

14. Autorul excepției consideră că textul de lege criticat este contrar prevederilor constituționale ale art. 51 referitor la dreptul la petiționare și ale art. 53 privind restrângerea exercițiului unor drepturi sau al unor libertăți.

15. Examinând excepția de neconstituționalitate, Curtea reține că art. 28 alin. (1) din Legea nr. 223/2015 instituie pentru militari/polițiști/funcționari publici cu statut special o normă de favoare în raport cu alte categorii de pensionari în ceea ce privește stabilirea pensiei, anume aceea de a-și putea alege perioada de 6 luni consecutive din ultimii 5 ani de activitate în raport cu care se calculează media soldelor/salariilor lunare brute realizate la funcția de bază, medie ce reprezintă baza de calcul al pensiei. Potrivit textului de lege criticat, dreptul de opțiune se poate exercita o singură dată.

16. Curtea, având în vedere că dreptul de opțiune în vederea stabilirii bazei de calcul al pensiei are la bază o normă de favoare, consideră că legiuitorul este liber să stabilească condițiile exercitării acestui drept, impunând unele limite, așa cum este și cea prevăzută de art. 28 alin. (10) din Legea nr. 223/2015. Această reglementare nu restrânge exercițiul dreptului la petiționare, de vreme ce acest drept fundamental nu este echivalent cu posibilitatea de a solicita autorităților și de a obține de la acestea unele drepturi, fără respectarea condițiilor legale de acordare a acestora.

17. Pentru considerentele expuse, în temeiul art. 146 lit. d) și al art. 147 alin. (4) din Constituție, precum și al art. 1—3, al art. 11 alin. (1) lit. A.d) și al art. 29 din Legea nr. 47/1992, cu unanimitate de voturi,

CURTEA CONSTITUȚIONALĂ

În numele legii

DECIDE:

Respinge, ca neîntemeiată, excepția de neconstituționalitate ridicată de Dinu Harosa în Dosarul nr. 235/112/2017 al Tribunalului Bistrița-Năsăud — Secția I civilă și constată că dispozițiile art. 28 alin. (10) din Legea nr. 223/2015 privind pensiile militare de stat sunt constituționale în raport cu criticile formulate.

Definitivă și general obligatorie.

Decizia se comunică Tribunalului Bistrița-Năsăud — Secția I civilă și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I. Pronunțată în ședința din data de 16 aprilie 2019.

PREȘEDINTELE CURȚII CONSTITUȚIONALE

prof. univ. dr. **VALER DORNEANU**

Magistrat-asistent,
Patricia Marilena Ionea

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 1.127 din 18 iulie 2019

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 669 din 18 iulie 2019

ORDIN

privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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

Văzând Referatul de aprobare nr. S.P. 9.267 din 18.07.2019 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. D.G. 1.182 din 18.07.2019 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 4 alin. (3¹) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Tiberius-Marius Brădățan,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Răzvan Teohari Vulcănescu

ANEXĂ

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008

1. După poziția 268 se introduce o nouă poziție, poziția 269, cu următorul cuprins:

NR.	ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
„1.	269	A16AB09	DCI	IDURSULFASUM”

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 177 cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: EVEROLIMUS
SECȚIUNEA 1: I. **Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operat;

- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);

- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;

- vârsta \geq 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m², concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W0,425 \times H0,725) \times 0,007184$.

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.

- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafața corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafața corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;

- investigații imagistice (IRM):

1. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;

2. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);

- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat — pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

SECȚIUNEA 2: II. Indicații: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidență de categorie 1);

- creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR (evidență de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării

concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;

- investigații imagistice (CT sau RMN):

- la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- RMN este recomandat la 1—3 ani de la diagnosticul inițial;

- evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);

- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat — pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie și neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

SECȚIUNEA 3: III. **Indicații: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant* asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente* la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți;

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență;

- pacienți care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.

- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza inițială de everolimus la pacienții cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
<6 ani	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 ani	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul-țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate.

- Creșterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenței crizelor epileptice);

- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat — pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului."

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 223 cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: OBINUTUZUMAB

I. **Indicația terapeutică**

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

* Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deși au fost administrate cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate și administrate corect, în monoterapie și/sau combinație.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

II. Criterii de includere în tratament:

- la pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului cărora nu li s-a administrat nicio linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină;

- la pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament;

- obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente;

- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu obinutuzumab;

- obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial;

- nu se administrează obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă.

IV. Tratament

Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

- În ziua 1 din primul ciclu de tratament se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de obinutuzumab. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

- Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.

- Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- Ciclul 1 de tratament — acesta va include trei doze de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- ziua 1 — o parte a primei doze (100 mg);

- ziua 2 sau ziua 1 (continuare) — restul primei doze, 900 mg;

- ziua 8 — doză completă (1.000 mg);

- ziua 15 — doză completă (1.000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 — o singură doză de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- ziua 1 — doză completă (1.000 mg).

- Limfom folicular (LF): se vor administra 6 cicluri de tratament cu obinutuzumab în asociere cu bendamustină — fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

- Acestea vor fi urmate de o „fază de întreținere” — în acest interval se va administra obinutuzumab în monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- Terapie de inducție

- Ciclul 1 de tratament — aceasta va include trei doze de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- ziua 1 — doză completă (1.000 mg);

- ziua 8 — doză completă (1.000 mg);

- ziua 15 — doză completă (1.000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 — o singură doză de obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- ziua 1 — doză completă (1.000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1—6, în perfuzie intravenoasă în doză de 90 mg/m²/zi.

- Terapie de întreținere:

- doză completă (1.000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante (> 25 x 10⁹/l) și/sau insuficiență renală (Cl_{cr} <70 ml/min) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic.

Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare;

- uricostatice (de exemplu, alopurinol); sau

- uratoxidază (de exemplu, rasburicază începând cu 12—24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

- Ziua 1, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC — cu o oră înainte de obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon);

- analgezic/antipiretic oral — cu minimum 30 de minute înainte de obinutuzumab (1.000 mg acetaminofen/paracetamol);

- antihistaminic — cu 30 de minute înainte de obinutuzumab (50 mg difenhidramină).

- Ziua 2, ciclul 1:

- corticosteroizi i.v. — cu o oră înainte de obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon);

- analgezic/antipiretic oral — cu 30 de minute înainte (1.000 mg acetaminofen/paracetamol);

- antihistaminic — cu 30 de minute înainte (50 mg difenhidramină);

- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- biochimie: funcția renală (creatinină, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină;

- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie);

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin).

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară;

- biochimie: funcție renală (creatinină, uree, acid uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină, ionogramă: potasiu seric;

- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie);

- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin).

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu obinutuzumab: lipsa de răspuns sau intoleranța.

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea hematologie clinică.”

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 233 cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: ICATIBANTUM

I. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2—3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2—5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

II. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

IV. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficiență de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

VI. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C).

VII. Doze

Adulți: doza recomandată este de 30 mg icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu icatibant.

Copii și adolescenți: doza recomandată este în funcție de greutatea corporală, după cum urmează:

12—25 kg	10 mg (1,0 ml)
26—40 kg	15 mg (1,5 ml)
41—50 kg	20 mg (2,0 ml)
51—65 kg	25 mg (2,5 ml)
Peste 65 kg	30 mg (3,0 ml)

La copil nu se administrează doza/atac.

VIII. Monitorizarea tratamentului

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecției, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituție medicală.

IX. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienților cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicație neutilizată după termenul de expirare.

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripții și numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației înaintea fiecărei noi prescripții.”

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 253 cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: PALBOCICLIB

I. Indicații

— Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurent sau metastatic, în absența „crizei viscerale” simptomatice* (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

— în asociere cu un inhibitor de aromatază;

— în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere în tratament:

— diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;

— vârsta peste 18 ani;

— indice al statusului de performanță ECOG 0-2;

— probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:

— hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

— femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

— Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

— Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonști de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib — conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

— Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

— Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

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

— Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

— progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);

— toxicități inacceptabile;

— dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 255 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: VENETOCLAX

Indicație:

— Leucemia limfocitară cronică (LLC)

Criterii de includere în tratament

— pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfatică cronică (LLC) — în monoterapie:

a) în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 — pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B;

b) în absența deleției 17p sau a mutației TP53 — pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie, cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B;

— pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament — în asociere cu rituximab.

Criterii de excludere din tratament:

— hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

— utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei;

— utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare;

— sarcina și alăptarea;

— insuficiența hepatică severă.

Tratament

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a

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

încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din ciclul 1 ziua 1 pentru rituximab.

Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

— Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

— Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficacității.

— Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.

— În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.

— În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

• Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.

• Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:

— încărcătura tumorală semnificativă [de exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) $\geq 25 \times 10^9/l$] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax;

— funcția renală diminuată [clearance al creatininei (ClCr) < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului].

• Este posibil ca riscul să scadă odată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

Măsuri:

— evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (de exemplu: computer tomograf);

— teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinină; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente;

— hidratare: pacienții trebuie să consume 1,5—2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului,

precum și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT, precum și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.

— medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei;

— analize de laborator.

a) înainte de administrarea dozei:

• efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente;

• testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei;

b) după administrarea dozei:

• pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată;

• dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat;

• nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore;

• același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei;

— spitalizare: în funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

• Ajustarea dozelor:

a) Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală

— Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

— Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

— În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).

— În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

b) Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate

— Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:

• oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic;

• neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțite de infecție sau febră; sau

• toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.

— După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

— În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.

— Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni

trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

— La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.

c) Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

— Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice.

• Perioada de inițiere și de ajustare a dozei

— Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A.

— Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.

— În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.

— Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.

• După terminarea perioadei de ajustare a dozei

— Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.

— Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.

— Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• Omiterea unei doze

— În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.

— În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

— Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

• Durata tratamentului

Tratamentul în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. Pentru administrarea în combinație, durata tratamentului este de 24 de luni din ciclul 1 ziua 1 de rituximab.

Reacții adverse:

- hematologice: neutropenie, anemie;
- infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare;
- tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei;
- tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație;
- tulburări generale: fatigabilitate.

Atenționări și precauții

— **Insuficiența renală**
— Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr \geq 30 ml/min și $<$ 90 ml/min).

— La pacienții cu insuficiență renală (ClCr $<$ 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.

— Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.

— **Insuficiența hepatică**

— Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.

— Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

— **Neutropenie**

— La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.

— Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.

— Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.

— În cazul oricărui semn de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

— **Imunizare**

— Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

— **Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femeie**

— Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

— În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

— **Sarcina și alăptarea**

— Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii.

— **Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.**

— **Fertilitate**

— Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

Prescriptori:

— Inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicul din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală)."

7. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 268 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 269 cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM, cu următorul cuprins:

„DCI: IDURSULFASE

I. Generalități

Definiție

Sindromul Hunter este determinat de deficiența de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan și dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradați în lizozomii diferitelor organe și țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradați conduce la alterarea structurii și funcțiilor țesuturilor și celulelor, rezultând multiple disfuncții de organe și sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice și progresive.

Incidența estimată a sindromului Hunter este de 0,69—1,19 la 100.000 de nou-născuți, este aproape exclusiv la populația masculină, deși au fost raportate cazuri și în rândul populației feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X și până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale acesteia.

Diagnostic

Diagnosticul precoce este esențial pentru creșterea șanselor de îmbunătățire a condiției pacienților cu sindrom Hunter și implică o combinație între diagnosticul clinic, biochimic și molecular.

Diagnosticul clinic

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viață. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcție de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde și discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuși diferitelor intervenții chirurgicale înainte de diagnostic și de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viață simptomele sunt de tip respirator, la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală și inghinală, statură mică, față aspră, macroglosie și hiperplazie gingivală.

Manifestări clinice

- disfuncții respiratorii superioare și creșterea frecvenței infecțiilor respiratorii superioare;
- sindromul de apnee în somn este una din complicațiile destul de comune;
- interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter și este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 și L2 cu apariția cifozei, creșterea diametrului antero-posterior al toracelui și subțierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;
- abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;
- scăderea acuității auditive;
- cardiomiopatie și boală valvulară;
- neurologic:

o două treimi din pacienți au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia și semnele clinice apar mai târziu cu disfuncții neurologice minime. La această categorie de pacienți dezvoltarea psihică și cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian și hidrocefaliei;

o în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor

de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieții ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienței cardiace.

Prevalența semnelor și simptomatologia clinică a pacienților cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

Organ/Regiune anatomică	Semne/Simptomatologie	Prevalența (%)
Regiunea capului	Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie	95
ORL	Macroglosie	70
	Otită medie	72
	Scăderea auzului	67
	Obstrucție nazală	34
Cardiovascular	Creșterea tonsilelor/adenoide	68
	Murmur cardiac	62
Gastro-intestinal	Boală valvulară	57
	Hernie abdominală	78
	Hepatosplenomegalie	89
Osteoarticular	Redoare articulară cu limitarea funcțională sau contractură	84
	Cifoză/Scolioză	39
	Neurologic	Hidrocefalie
	Convulsii	18
	Dificultăți la înghițire	27
	Sindrom de canal carpian	25
	Dificultăți de efectuare a manevrelor de finețe	33
	Hiperactivitate	31
	Tulburări cognitive	37
	Tulburări comportamentale	36

Diagnosticul biochimic

În majoritatea cazurilor, glicozaminoglicanii urinari sunt crescuți, dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter, fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă, dar și calitativă (prin electroforeză și cromatografie) și are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creșterii glicozaminoglicanilor urinari, în special a dermatanului și heparanului, orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienței iduronat-2-sulfatazei.

Diagnosticul molecular

Deși nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile-limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale genei.

II. Tratament

Tratamentul pacienților cu sindrom Hunter se face cu idursulfase care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obținută dintr-o linie de celule umane, și care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

III. Criterii de includere în tratament:

— pacienți de sex masculin, dar și feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deși toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de

5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra și la copiii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranță și un raport beneficiu-risc similar cu al pacienților peste 5 ani.

IV. Criterii de excludere din tratament

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;
- istoric de reacții anafilactice/anafilatoide.

Contraindicații relative — administrarea se face după stabilizare și control:

- tulburări ale sistemului nervos — cefalee, amețeală, tremor;
- tulburări cardiace — aritmie, tahicardie;
- tulburări cardiace — hiper- sau hipotensiune arterială;
- tulburări respiratorii — dispnee, brohospasm, hipoxie, afecțiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;
- tulburări gastrointestinale — dureri abdominale severe, vărsături;
- tulburări cutanate — erupții cutanate extinse, eritem cutanat extins.

Atenționări speciale

La unii pacienți au fost observate reacții anafilactice care pot pune viața în pericol și după câțiva ani de la inițierea tratamentului. Reacții anafilactice tardive au fost observate și până la 24 de ore de la reacția inițială.

V. Doze

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacții adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elapsoare în cazul pacienților care au fost tratați timp de mai multe luni în spital și care au o bună toleranță la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

VI. Monitorizarea tratamentului

La pacienții sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

	Evaluare	Recomandare
Istoric medical	Evaluare clinică și evaluarea dezvoltării	Bianual
Examinare fizică	Evaluare clinică, măsurarea greutateții, înălțimii, tensiunii arteriale, circumferința craniului	Bianual
Neurologic	Evaluare cognitivă	Anual
Cardiovascular	Ecocardiogramă, EKG	Anual
Musculoscheletal	Evaluarea osteoarticulară	Anual

VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului

- formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică;
- după 6—12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident;
- exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei;
- declin neurologic progresiv;
- reacții adverse grave legate de administrarea idursulfazei;
- comorbidități amenințătoare de viață;
- sarcină;
- alăptare.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialitățile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență — Clinica Medicală II — din Cluj, pentru adulți.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, internet: www.monitoruloficial.ro

Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.73, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.

