

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație

1. Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Policitemia vera (PV)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

4. Boala grefa-contra-gazda (bGcG)

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

II. Criterii de includere

Mielofibroza

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:

- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

Tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Rezistența la hidroxiuree:

1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boala

sau

Dupa 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:

a. Necesari de flebotomii pentru a mentine nivelul hematocrit $< 45\%$

sau

b. Numarul de leucocite $> 10 \times 10^9 / l$ si numarul de trombocite $> 400 \times 10^9 / l$

sau

c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau esec in obtinerea disparitiei simptomatologiei determinate de splenomegalie

Intoleranța la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologica la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:

- a. Numar absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9 / l$

sau

b. Număr de trombocite $<100 \times 10^9 / l$

sau

c. Hemoglobină $<10 \text{ g / dl}$

Sau

2. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:

a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare

sau

b. Manifestări mucocutanate

sau

c. Simptome gastro-intestinale

sau

d. Pneumonită

sau

e. Febră

Boala grefa-contra-gazdă

Tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice.

III. Criterii de excludere de la tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară

(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide
 - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE)

(Conform IWG-MRT (Internațional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- Post PV:

Criterii necesare (obligatorii):

a) Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS

b) Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

- a) Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
- b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- c) Splenomegalie evolutivă
- d) Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută

- Post TE:

Criterii necesare (obligatorii):

- a) Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
- b) Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):

- a) Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
- b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- c) Splenomegalie evolutivă
- d) Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
- e) Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera

(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

Criterii majore

1. Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritocitară crescută.
2. Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
3. Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

Criteriul minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore si criteriul minor)

- Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor două, plus a criteriului minor. De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă, Hb peste 18.5g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49,5 %) la femei, dacă sunt prezente criteriul 3 și cel minor. Cu toate acestea, BOM poate fi contributivă și în aceste cazuri pentru aprecierea gradului de mielofibroză.

D. Boala grefa-contra-gazdă

(Criterii de diagnostic pentru Boala-grefa-contra-gazda conform EBMT):

1. BOALA GREFA CONTRA GAZDA ACUTA

Principalele organe afectate in cadrul BGcG acuta sunt reprezentate de piele, tractul gastrointestinal si ficatul. Diagnosticul de BGcG acut poate fi stabilit pe baza semnelor clinice la pacientii ce prezinta eruptie cutanata specifica , crampe abdominale insotite de diaree si nivele crescute ale bilirubinei serice pana la 100 de zile post TCSH.

Se recomanda biopsierea organelor afectate in conditiile in care este posibil. Examenul histopatologic reprezinta cea mai sensibila metoda de dignostic a BGcG.

STADIALIZAREA BOLII DE GREFA CONTRA GAZDĂ ACUTA

STADIU	CUTANAT	HEPATIC	DIGESTIV
0	Fara eritem	Bilirubina <2mg/dl	Fara sau < 500ml diaree/zi
1	Eritem maculopapular pe <25% din suprafata corporala fara alte simptome	Bilirubina 2-<3 mg/dl	Diaree 500-1000 ml/zi Greata si Varsaturi
2	Eritem maculopapular cu prurit sau alte simptome ce acopera 25-50 % s.c. sau descumare locala	Bilirubina 3-<6 mg/dl	Diaree > 1000-1500 ml/zi Greata si Varsaturi
3	Eritrodermie generalizata sau eruptie aculara, papulara sau veziculara simptomatice cu bule sau descumare pe ≥50% din s.c.	Bilirubina 6-<15 mg/dl	Diaree >1500ml/zi Greata si Varsaturi
4	Dermatita exfoliativa generalizata sau dermatita ulcerativa sau leziuni buloase	Bilirubina ≥15 mg/dl	Crampe abdominale severe +/- ileus

GRAD

GRAD	STADIU		
	Cutanat	Hepatic	Digestiv
0 (Fara)	0	0	0
I (Usor)	1-2	0	0
II (moderat)	2-3	1	1
III (sever)	2-3	2-3	2-3
IV (amenintator de viata)	2-4	2-4	2-4

2. BOALA GREFA CONTRA GAZDA CRONICA

BGcG cronica se aseamana cu bolile autoimune sau alte tulburari de natura imunologica cum ar fi sclerodermia, sindromul Sjogren, colangita biliara primara, bronsiolita obliteranta sau citopenii imune.

Manifestarile apar in medie la 4-6 luni dupa alloTCSH, cand se reduce tratamentul imunospresor.

BGcG acuta reprezinta principalul factor de risc pentru dezvoltarea BGcG cronica.

Manifestarile clinice ale BGcG cronica sunt expuse in tabelul de mai jos :

Organ	Diagnostic*	Distinctive**	Alte caracteristici	Comune
Piele	Poikiloderma, Lichen plan, Lichen sclerotic, modificari sclerotice, modificari asemantoare cu morfea	Depigmentare	Disfunctii glande sudoripare, Ihtioza, Keratoza pilara, Hiper si hipopigmentari	Prurit, Eruptie maculopapulara, Inflamatie

Cavitate orala	Lichen plan, placard hiperkeratotic, Limitarea deschiderii gurii (secundar sclerozei)	Xerostomie, mucozel, atrofia mucoasei, pseudomembrane, ulcere	Fara	Gingivita, mucozita, eritem, durere .
Organe genitale (feminine)	Stenoza vaginala, leziuni cicatriciale, leziuni asemanatoare Lichenului plan	Eroziuni, fisuri, ulcere	Fara	Fara
Tub digestiv	Formare de membrane esofagiene, stenoze sau stricturi esofagiene(pana in 1/3 medie)	Fara trasaturi distinctive	Insuficienta pancreatica	Anorexie, scadere ponderala, greata, varsaturi, diaree Incapacitate de a lua in greutate.
Plamani	Bronsiolita obliteranta (Dg prin biopsie)	Bronsiolita obliteranta (Dg prin probe ventilatorii si examen radiologic)	Fara	Bronsiolita obliteranta cu pneumonie organizata
Muschi si articulatii	Fasceita, rigiditate articulara, contracturi	Miozita, polimiozita	Edem, crampe muscular, artralгии, artrite	Fara
Ochi	Fara modificari diagnostice	Uscaciune,durere, senzatie de nisip in ochi. Cicatrici conjunctivale, Keratoconjunctivita sicca Keratita punctata	Fotofobie Hiperpigmentare perioculara Blefarita	Fara
Hepatic	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Cresterea bilirubinei , a fosfatazei alcaline serice sau transaminazelor de 2 ori peste limita normala
Unghii	Fara modificari diagnostice	Distrofie, fragilitate, striuri, caderea unghiei, onicoliza Pterigium unghial	Fara	Fara
Par	Fara modificari diagnostice	Aparitia de zone de alopecie cicatrizanta sau non-cicatrizanta , leziuni de scalp papuloscuamoase	Rarirea parului neexplicata, Incaruntirea precoce	Fara
Maduva osoasa Hematogena si sistemul imun	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Trombocitopenie, eozinofilie, limfopenie, hiper- si hipogammaglobulin emie, autoanticorpi (AHAI, PTI), sindrom Raynaud
Altele	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive		Poliserozite, neuropatie periferica, sindrom nefrotic, miastenia gravis Cardiomiopatie si tulburari de

				conducere
--	--	--	--	-----------

* modificari suficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

** modificari intalnite in BGcG cronica, dar insuficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

Pentru stabilirea diagnosticului este necesar:

- prezenta a cel puțin unei modificari diagnostice din tabelul de mai sus sau
- prezenta a cel puțin unei modificari distinctivă cu diagnostic confirmat prin biopsie, teste de laborator sau radiologice în același organ sau în alte organe

Pentru stabilirea prognosticului și a indicației de tratament trebuie, pentru fiecare pacient, calculat scorul global BGcC cronica

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

• Mielofibroza primară / secundară:

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100 000/mm³ și 200 000/mm³, și
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200 000/mm³.

Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mm³ și < 100 000/mm³. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

Ajustările dozei:

- dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mm³, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile a scăzut, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficiența renală:

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.

Doza inițială la pacienții cu MF și boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi

administrare postdializă și numai în ziua efectuării acesteia.

Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³.

Doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm³.

dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Insuficienta hepatica:

La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

• **Policitemia vera (PV)**

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficienta renala:

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficienta hepatica:

La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%.

Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

• **Boala grefa-contra-gazdă**

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică (bGcG) este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Ruxolitinib poate fi adăugat la administrarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustările dozei

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG, și cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Ruxolitinib la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în tabelul următor:

Parametru de laborator	Recomandări privind dozarea
Număr de trombocite <20 000/mm ³	Se reduce doza cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20 000/mm ³ în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă.
Număr de trombocite <15 000/mm ³	Se oprește temporar tratamentul până când numărul de trombocite ≥20 000/mm ³ , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Număr absolut de neutrofile (NAN) ≥500/mm ³ până la <750/mm ³	Se reduce doza cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm ³ .
Număr absolut de neutrofile <500/mm ³	Se oprește temporar tratamentul până când NAN >500/mm ³ , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN >1 000/mm ³ , se poate relua administrarea cu doza inițială.
Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)	>3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea cu o valoare de doză mai mică, până când ≤3,0 x LNS.
	>5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este ≤3,0 x LNS după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
	>10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	>3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 x LNS.

Scăderea dozei poate fi luată în considerare în condițiile obținerii răspunsului la tratament și după oprirea tratamentului corticosteroid. Se recomandă o scădere a dozei cu 50% la interval de 2 (două) luni. Dacă repar semnele și simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozelor, trebuie avută în vedere creșterea dozelor.

Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă, CYP2C9/3A4

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și se va administra de două ori pe zi. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor ale reacțiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu bGcG și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boala renală în stadiu terminal (BRST).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la $>3 \times \text{LNS}$, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obținut (inclusiv) prin ajustarea dozei până la doza maximă tolerată (25 mg de două ori pe zi). Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.
- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))
- dacă reducerea lungimii palpabile a splinei după cel puțin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este $< 25\%$, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă există o creștere cu cel puțin 50% a lungimii splinei față de cel mai bun răspuns obținut, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puțin 4 unități de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

a) Pentru indicațiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera tratamentul trebuie întrerupt:

- după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la

începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerat

- definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

b) Pentru boala grefă contra gazdă tratamentul trebuie întrerupt în caz de afecțiune neresponsivă sau rezistentă la tratamentul cu Ruxolitinib.

VII. Prescriptori:

Pentru indicațiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

Pentru indicatia bGcG inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitățile hematologie sau hemato-oncologie pediatrică care au în îngrijire pacienți post allotransplant de celule stem hematopoietice din centrele specializate de transplant.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog, hemato-oncologie pediatrică după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”