**DCI: INTERFERON ALFA 2B**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B**

## A. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie cu celule păroase

## I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei.
- La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.
- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) poate necesita şase luni sau mai mult.
- Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intolerantă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

## IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse:
  - întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
    - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
    - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- **Co-morbidităţi:**
    - Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
    - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
    - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi

**B. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Leucemie mieloidă cronică**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.
- S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp şi zi).

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Reacţii adverse:
    - Întrerupere tratament în caz de:
        - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;

- reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
- dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidităţi:
  - Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**C. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Limfom folicular**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.
- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puţin una dintre următoarele caracteristici:
  - masă tumorală mare (> 7 cm),
  - apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
  - simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38º C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne),
  - splenomegalie depăşind zona ombilicului,
  - obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie,
  - afectare orbitală sau epidurală,
  - efuziune seroasă sau leucemie.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Reacţii adverse:
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
    - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
    - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidităţi:
  - Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

**D. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Mielom multiplu**

**I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie, reinducţie şi/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

**II. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie,

interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Reacţii adverse:
  - întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid;
    - reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie);
    - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidităţi:
  - Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI**

- Medicii Hematologi, Oncologi

**E. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primara (PMF))**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:**

- Diagnosticul se stabileşte conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaţionale

**II. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internaţional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranţă/rezistenţă la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienţi tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

**III. TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creşterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creşterii la 15 MU X3/săptămână

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Reacţii adverse:
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativa de suicid,
    - reacţii de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
  - În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- Co-morbidităţi:
  - O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor.
  - Este recomandată supravegherea periodica neuropsihiatrică a pacienţilor.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

**VI. PRESCRIPTORI:**
- Medici Hematologi, Oncologi

**F. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Melanom Malign**

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**
- Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**
- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**
- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecţiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncţie renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze

- Epilepsie şi/sau funcţie compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienţi care sunt sau au fost trataţi recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecţiune tiroidiană preexistentă, cu excepţia cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convenţional
- Existenţa sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

**IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate acută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mmc (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranţa persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienţii cu hepatită cronică
- Afecţiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

**V. TRATAMENT**

- Terapie de inducţie: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;
- Tratament de întreţinere, 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.
- Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienţii cu toleranţă dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Testele hematologice standard şi analizele de biochimie a sângelui (numărul total şi diferenţiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliţi, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică şi creatinină serică) trebuie efectuate la toţi pacienţii înainte şi apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte şi în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienţii cu tulburări cardiace preexistente şi/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de iniţierea tratamentului, la toţi pacienţii trebuie efectuat un examen oftalmologie
Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**VII. RELUAREA TRATAMENT**

- După remiterea reacţiei adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

**IX. PRESCRIPTORI**

- Medici specialişti oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

## G. DEFINIŢIA AFECŢIUNII - Tumoră carcinoidă

**I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII**

Tumoră carcinoidă

**II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu sindrom carcinoid

**III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

**IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

**V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Reacţii adverse
    - Întrerupere tratament în caz de afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută

(urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidităţi
  - Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare
    - Non-responder NA
    - Non-compliant NA

  Reluare tratament (condiţii) - NA

## VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti oncologie medicală